

# Kognisjon hos pasienter med nydiagnostisert temporallappsepilepsi (TLE)

Simon Gevert Grahl



Hovedoppgave ved Psykologisk Institutt

UNIVERSITETET I OSLO

20.10.2015



*Kognisjon hos pasienter med  
nydiagnostisert temporallappsepilepsi*

© Simon Gevert Grahl

2015

Kognisjon hos pasienter med nydiagnostisert temporallappsepilepsi

Simon Gevert Grahl

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

# Sammendrag

Temporallappsepilepsi (TLE) er den vanligste formen for epilepsi hos ungdom og voksne. TLE er forbundet med en rekke fysiske, sosiale, kognitive og utviklingsmessige utfordringer. Et av hovedproblemene pasienter med TLE opplever er kognitive vansker, og er blant annet forbundet med vansker med visuell, verbal og episodisk hukommelse. Nyere forskning som har påvist patologi utenfor den epileptogene temporallapp, sammen med funn som viser at ekstratemporale kognitive funksjoner som eksekutiv funksjon ofte er affisert ved kronisk TLE, har gjort forskere klar over at kognitive vansker kan være mer omfattende enn tidligere antatt.

Kognitiv funksjon hos pasienter med kronisk TLE korrelerer med en rekke sykdomsrelaterte parametre som for eksempel ukontrollerte anfall, sykdomsvarighet og alder ved sykdomstilbud. Til tross for at kognitive vansker er en av de mest fremtredende problemene assosiert med TLE vet man forsvinnende lite om hvem som utvikler kognitive vansker, hva de kognitive vanskene skyldes, og hvordan kognitive funksjoner utvikler seg over tid i sykdomsforløpet.

Den aktuelle studien er en del av en større prospektiv longitudinell studie som har som målsetning å undersøke hvorvidt TLE representerer en progressiv tilstand. Målet i den aktuelle studien er å beskrive kognitiv funksjon ved diagnostidspunkt, og med dette fungere som et sammenligningsgrunnlag ved senere undersøkelser. Deltagerne ble testet med et bredt nevropsykologisk testbatteri som undersøker visuospatial innlæring og hukommelse, verbal innlæring og hukommelse, generelle evner, oppmerksomhet, eksekutiv funksjon og prosesseringshastighet. I tillegg ble integriteten til episodisk hukommelse undersøkt ved hjelp av et selvrapporteringsskjema om episodisk minnekvalitet knyttet til gjenoppleveling av episodiske minner.

Grunnet et lite utvalg ble det i tillegg til statistisk signifikans lagt vekt på effektstørrelser ved tolkning av resultatene. Samlet sett viste resultatene at pasientgruppen strevde mer enn kontrollgruppen på oppgaver som stiller krav til visuell innlæring og hukommelse, oppmerksomhet og eksekutiv funksjon. I tillegg beskriver pasientene sine episodiske minner som mindre livaktige og sammenhengende enn kontrollgruppen.

Ved analyser av gjennomsnittlige z-skårer for de ulike kognitive funksjonsområdene fremkom det signifikant forskjell på eksekutiv funksjon total og mental fleksibilitet. Pasientgruppen oppnår dermed svakere resultater både på råskårenivå og når det anvendes

standardiserte skårer. Både pasient- og kontrollgruppe oppnådde resultater over populasjonsgjennomsnitt på alle funksjonsområder med unntak av visuell innlæring og hukommelse, noe som tyder på at kognitive vansker hos nydiagnostiserte pasienter med TLE ikke nødvendigvis viser seg som objektiv svikt sammenlignet med normert gjennomsnitt (f.eks.  $-1.5 SD$ )

Oppsummert tyder resultatene fra denne studien på at pasienter med nydiagnostisert TLE er påvirket kognitivt allerede ved diagnostisering, og at omfanget av kognitiv svikt omfatter flere funksjonsområder enn tidligere antatt. Grunnet få statistisk signifikante resultater begrenses sikkerheten i konklusjonene noe, og resultatene fra denne studien vil måtte replikeres i større utvalg.

Mulige forklaringer på hvorfor pasienter med TLE kan oppleve kognitive vansker allerede ved diagnostisering, samt implikasjonene for forståelsen av TLE diskuteres, og forslag til fremtidige forskningsspørsmål legges frem.



# Forord

Arbeidet med hovedoppgaven har vært spennende, interessant og til tider fryktelig irriterende. Jeg vil rette en stor takk til hovedveileder Ylva Østby som har gjort mer enn det som forventes av en veileder, og til biveileder Stein Andersson for å sørge for at langhelgen i Bergen før innlevering gikk med til å regne z-skårer på Psykologisk Fakultet. En spesiell takk også til alle deltagerne i studien som har bidratt til å utforske ukjent terreng sammen med oss.

I tillegg fortjener min kjære samboer Eline en spesiell takk for å ha oppmuntret, støttet og heiet på meg fra sidelinja gjennom det siste året.

Til slutt vil jeg takke mamma som på en eller annen utspekulert ubevisst Skinneriansk måte har påvirket meg til å begynne på psykologistudiet. Den avgjørelsen er høyt oppe på lista over gode tilfeldige avgjørelser.

Simon Grahll

Oslo, 20 Oktober 2015





# Innholdsfortegnelse

1	Introduksjon .....	1
1.1	Epilepsi .....	3
1.2	Kort om temporallappsepilepsi (TLE).....	4
1.3	Autobiografisk/episodisk hukommelse ved TLE .....	6
1.4	Ekstratemporal patologi.....	7
1.5	Er TLE en progressiv sykdom? .....	8
1.6	Kognitiv funksjon hos pasienter med nydebutert/nydiagnostisert epilepsi .....	10
1.7	Kognitiv funksjon hos nydebuterte/nydiagnostiserte pasienter med TLE.....	12
1.8	Prosjektbeskrivelse ProTLE .....	15
1.9	Målsetting og hypoteser.....	16
2	Metode.....	17
2.1	Utvalg .....	17
2.2	Undersøkellesprosedyre .....	19
2.3	Generelt evnenivå .....	19
2.4	Innlæring og hukommelse .....	20
2.5	Eksekutiv funksjon .....	21
2.6	Prosesseringshastighet .....	21
2.7	Oppmerksomhet.....	21
2.8	Statistiske analyser .....	22
3	Resultater.....	24
3.1	Demografiske karakteristikker og IQ .....	24
3.2	Testresultater .....	24
3.2.1	Innlæring og hukommelse .....	25
3.2.2	Autobiografisk hukommelse .....	26
3.2.3	Eksekutiv funksjon.....	27
3.2.4	Oppmerksomhet og psykomotorisk tempo .....	28
3.3	Testresultater I forhold til normert gjennomsnitt .....	28
4	Diskusjon.....	30
4.1	TLE, innlæring og hukommelse .....	33
4.2	TLE og autobiografisk/episodisk hukommelse .....	35
4.3	TLE og eksekutiv funksjon.....	38

4.4	Hvorfor ser man kognitiv svikt allerede ved diagnostisering, og er TLE en progressiv tilstand? .....	40
4.5	Kliniske implikasjoner.....	42
4.6	Studiens begrensninger.....	43
4.7	Videre forskning .....	44
4.8	Konklusjon.....	45
	Litteraturliste .....	46



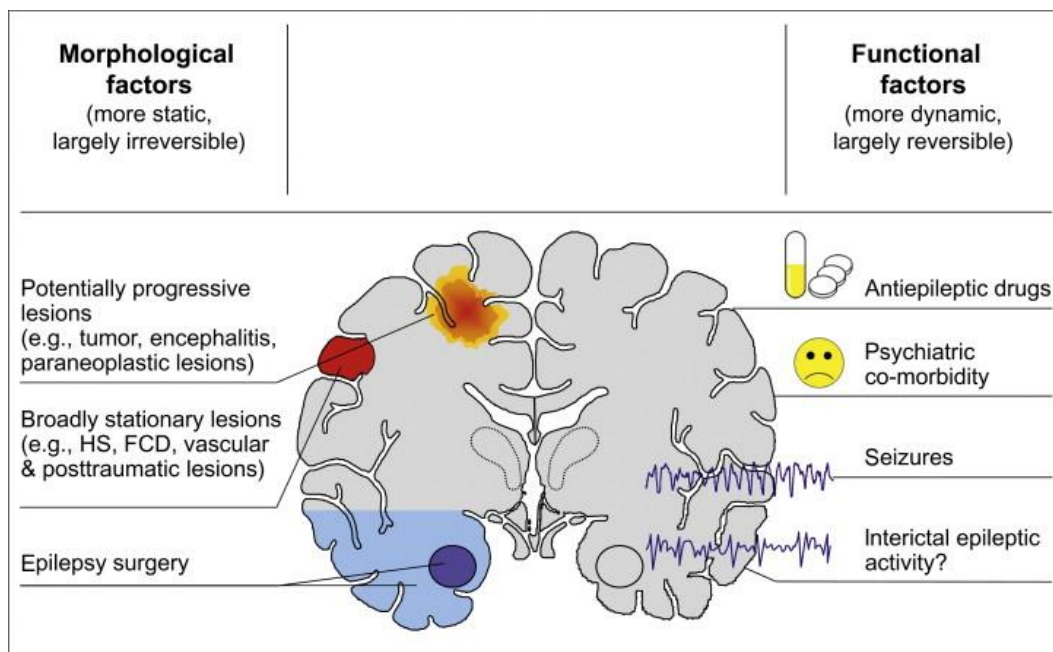
# 1 Introduksjon

Epilepsi er en av de vanligste alvorlige kroniske nevrologiske sykdommene. Sykdommen er forbundet med en rekke kognitive, sosiale, fysiske og utviklingsmessige problemer, samt redusert livskvalitet (Fisher et al. 2000). Diagnosen har en prevalens på anslagsvis 0,5-0,8 % i den generelle populasjonen i vestlige land (Hauser, Annegers & Rocca, 1996). Dette gir et estimat på om lag 30 000 epilepsipasienter i Norge.

Temporallappsepilepsi (TLE) er den hyppigste formen for epilepsi blant ungdom og voksne, og representerer om lag 60-80% av de kroniske symptomatiske epilepsiene (Helmstaedter & Witt, 2012; Téllez-Zenteno & Hernández-Ronquillo, 2012 ). Som epilepsi generelt er TLE assosiert med en rekke alvorlige kognitive, utviklingsmessige, sosiale og fysiske utfordringer, hvor særlig kognitive vansker skiller seg ut (Helmstaedter & Witt, 2012).

Fokuset i undersøkelser av pasienter med TLE har primært vært på pasienter med kronisk behandlingsresistent epilepsi og hvorvidt TLE representerer en progressiv tilstand (Helmstaedter et al. 2004; Elger, Helmstaedter & Kurthen, 2004; Helmstaedter & Elger, 2009). Flere pasienter med kronisk TLE har nedsatte skårer på nevropsykologiske tester generelt, og hukommelsestester spesielt (Elger et al. 2004; McDonald, Taylor et al. 2011). I tillegg ser det ut til at skårene blir progressivt svakere utover i sykdomsforløpet hos en betydelig andel pasienter (Hermann et al. 2006; Jokeit, Luerding & Ebner, 1999; Engman & Malmgren, 2012). Det er stor variasjon innad i pasientpopulasjonen og man vet per i dag lite om hva som kjennetegner de pasientene som opplever forverring av kognisjon over tid (Hermann et al. 2006).

Kognitiv funksjon ved epilepsi påvirkes av morfologiske (statiske) og funksjonelle (dynamiske) faktorer (Helmstaedter & Witt, 2012) (se figur 1) og de ulike faktorene kan påvirke kognisjon på ulike tidspunkt i sykdomsforløpet. Fokuset til nå har primært vært på hvordan faktorene påvirker kognisjon ved kronisk epilepsi, men for å kunne skille de ulike faktorene fra hverandre er det avgjørende med prospektive longitudinelle studier fra begynnelsen av sykdomsforløpet (Helmstaedter & Witt, 2012)



**Figur 1.** Morfologiske og funksjonelle faktorer som kan påvirke kognisjon ved TLE. Gjengitt med tillatelse fra C. Helmstaedter (2015).

I de siste fem årene har fokuset skiftet fra undersøkelser av pasienter med kronisk TLE, til undersøkelser av pasienter med nydiagnostisert/nydebutert TLE (Helmstaedter et al. 2013; McDonald et al. 2011). Skiftet er en konsekvens av en manglende forståelse for hvilke pasienter som opplever en forverring av sykdomsbildet og hvilke faktorer som påvirker kognisjon på ulike tidspunkt i sykdomsforløpet. Hvorvidt kognitive vansker skyldes langvarig antiepileptisk medikasjon, strukturelle hjerneavvik, varighet av sykdomsforløp eller andre sykdomsrelaterte variabler er det vanskelig å si noe om når det ikke foreligger informasjon om kognitiv status ved sykdomsdebut og diagnostisering (Helmstaedter et al. 2013). Oppstår de kognitive vanskene før eller etter utvikling av epilepsi? Er TLE en progressiv tilstand eller skyldes forverringen av kognitiv status over tid andre sykdomsrelaterte variabler? (McDonald et al. 2011). For å kunne svare på spørsmål som dette er det avgjørende med prospektive longitudinelle studier som følger pasientene fra debut og gjennom forløpet (McDonald et al. 2011).

Per dags dato foreligger det to studier som hevder å ha undersøkt kognitiv funksjon hos pasienter med nydiagnostisert (Äikiä et al. 2001) eller ubehandlet (Gigli et al. 1996) TLE. Ved nærmere gjennomgang av de deskriptive dataene viser det seg derimot at pasientene enten har hatt epilepsi i flere år (3,5 år) før undersøkelse (Äikiä et al. 2001) eller at varighet av epilepsi ikke oppgis (Gigli et al. 1996). Det kan således stilles spørsmål ved hvor

nyutviklet epilepsien i pasientgruppene egentlig var. For å minimere konfunderende variabler anvendes det i ProTLE relativt strengt tidskriterium sammenlignet med tidligere studier av ubehandlet TLE, hvor det ikke kan ha gått mer enn 12 mnd. fra diagnostisering til undersøkelse. Hvis dette kriteriet anvendes foreligger det ingen studier som beskriver kognitiv funksjon hos pasienter med nydiagnostisert TLE.

Målet i denne studien er å beskrive kognitiv funksjon hos pasienter med nydiagnostisert TLE, som deltar i en pågående longitudinell studie. Resultatene fra den nevropsykologiske undersøkelsen ved oppstartstidspunkt (T1) vil fungere som sammenligningsgrunnlag for påfølgende undersøkelser som er planlagt over flere år. Slik vil det på sikt være mulig å si noe om hvilke faktorer som kan knyttes til ulike sykdomsforløp.

## 1.1 Epilepsi

Epilepsi er en sekkebetegnelse på en rekke ulike syndromer og tilstander som karakteriseres av paroxymal hjernefunksjon grunnet ukontrollerte nevronale utladninger som manifesterer seg i anfall (Gjerstad & Taubøll, 2003; Nakken, 2010). En vanlig definisjon på epilepsi er "... a disorder of the brain characterized by an enduring predisposition to generate eileptic seizures and by the neurobiological, cognitive, psychological, and social consequences of this condition. The definition of epilepsy requires the occurrence of at least one epileptic seizure" (Fisher et al. 2005). I Norge kreves det som regel to uavhengige uprovoserte anfall før diagnosen stilles.

Den epileptiske tilstanden kjennetegnes som nevnt av epileptiske anfall (Nakke, 2010). The International League Against Epilepsy (ILAE) og The International Bureau for Epilepsy (IBE) definerer et anfall som "... a transient occurrence of signs and/or symptoms due to abnormal excessive or synchronous neuronal activity in the brain" (Fisher et al. 2005). Epileptiske anfall er således kliniske hendelser. Grunnet stor variasjon i subjektive og objektive tegn og symptomer, er det vanskelig å gi en detaljert oversikt over alle mulige kliniske manifestasjoner (Fisher et el. 2005). Avhengig av epileptisk fokus og syndrom kan symptomene fremstå som sensoriske, motoriske, påvirke autonom funksjon, bevissthet, kognisjon, atferd og påvirke emosjonelle tilstander (Fisher et al. 2005). Vanligvis klassifiseres epileptiske anfall som partielle anfall (anfall som begynner fokalt) og/eller generaliserte anfall (anfall hvor hele hjernen er affisert fra starten) (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1981).

Videre er det vanlig å klassifisere de ulike formene for epilepsi i henhold til lokalisasjon og etiologi (Nakken, 2010). Et hovedskille går mellom epilepsier hvor det foreligger et kjent fokus i form av en lesjon i hjernen, for eksempel som resultat av traumatisk hjerneskade (fokale epilepsier), eller tilfeller uten et tydelig epileptisk fokus (generaliserte epilepsier) (Nakken, 2010). Videre er det vanlig å kategorisere epilepsiene i henhold til etiologi: symptomatiske (kjent etiologi og epileptisk fokus), idiopatiske (som regel genetisk årsak) og kryptogene (ukjent etiologi) epilepsier (Fisher et al. 2005; Nakken, 2010).

Tidligere antok man at epilepsi var en ren nevrologisk lidelse, men forskere og klinikere har i økende grad blitt klar over at epilepsi er forbundet med en rekke kognitive, sosiale og psykologiske komorbiditeter (Fisher et al. 2005). En populasjonsbasert studie av komorbiditeter blant pasienter med epilepsi fra USA viste at pasienter hadde 58,8 % forhøyet risiko (absolute risk increase) for somatisk komorbiditet (f.eks kardiovaskulære plager, fordøyelsesproblemer og astma) og en 94,3% forhøyet risiko for psykiatrisk/utviklingsmessig komorbiditet (f.eks depresjon, angst, ADHD, kognitiv dysfunksjon og autisme spekter lidelse) (Selassie et al. 2014). Epilepsi er således en alvorlig nevrologisk tilstand med omfattende sosiale, utviklingsmessige og kognitive komorbiditeter.

## **1.2 Kort om temporallappsepilepsi (TLE)**

Temporallappen avgrenses fra parietal- og frontallappen av den Sylvianske fissuren og fra occipitallappen av den Calcarinske fissuren (Brodal, 2007). Det er vanlig å dele temporallappen inn i mediale og laterale temporale strukturer. De mediale temporale strukturene omfatter blant annet hippocampus proper, parahippocampal gyrus, perirhinal cortex og entorhinal cortex, mens laterale temporale strukturer omfatter temporal neocortex (Brodal, 2007).

TLE kan skyldes patologi i alle deler av temporallappen. Et vanlig skille i klassifikasjonen av TLE går mellom mesial temporallappsepilepsi (mTLE) og neokortikal temporallappsepilepsi (nTLE). Dette både på bakgrunn av lokalisasjon av epileptisk fokus (medial vs lateralt), og på bakgrunn av underliggende etiologi. mTLE er tett knyttet til hippocampus sklerose (HS) som er en tilstand hvor det forekommer atrofi av hippocampus (særlig i dentate gyrus, hilus, og CA1 & CA3 nevroner) (Helmstaedter & Witt, 2012). Det anslås at ca 2/3 av pasienter med TLE har HS (Jefferys et al. 2012, s.184). nTLE er i større grad knyttet til medfødt etiologi som kortikale dysplasier og dysembryoplastisk nevroepitelial



tumor (DNET). I ProTLE skilles det foreløpig ikke mellom mTLE og nTLE grunnet lite utvalg, men er noe som kan bli aktuelt i kommende analyser.

Mange pasienter utvikler TLE i sen ungdomsalder/tidlig voksenalder (Nakken, 2010). Hos majoriteten av de som utvikler TLE finnes det tidligere hendelser som kan knyttes til utviklingen av epilepsi, slik som for eksempel infeksjon i sentralnervesystemet, hodetraume, feberkramper eller status epilepticus (Mathern et al. 1996; Patterson, Baram & Shinnar, 2014; Takano & Coulter, 2012, s.190; Shukla & Prasad, 2012). Særlig er febrile anfall (feberkramper) i spedbarnsalderen knyttet til utviklingen av hippocampus sklerose senere i livet med påfølgende TLE (Mathern et al. 1996).

Anfallssemiologi ved TLE er svært mangfoldig, men kan innebære blant annet følelse av deja vu, ubehag/rar følelse som stiger oppover fra magen/»sug» i magen, tap av språkforståelse, følelse av annerledeshet o.l., redusert bevissthet med samtidige automatiske repeterende bevegelser (for eksempel plukking med hendene eller smatting) (Nakken, 2010). På bakgrunn av dette tar det ofte lang tid diagnosen stilles, da de nevnte anfallsfenomenene ikke tolkes som å ha nevrologisk opphav (Nakken, 2010).

TLE er den vanligste formen for epilepsi blant voksne og representerer om lag 60-80 % av de kronisk symptomatiske epilepsiene (Helmstaedter & Witt, 2012, Téllez-Zenteno & Hernández-Ronquillo, 2012). På grunn av høy prevalens, og fordi strukturene som utgjør temporallappene er morfologiske og velavgrensede områder, er de funksjonelle korrelatene til TLE godt kjent (Helmstaedter & Witt, 2012). Det foreligger en betydelig forskningslitteratur som har undersøkt kognitive vansker hos pasienter med kronisk behandlingsresistent TLE (Hermann et al. 2007; Hoppe, Elger & Helmstaedter, 2009; Voltzenlogel et al. 2006; Zhao et al. 2014;) og særlig hukommelse (verbal, visuell og episodisk hukommelse), samt eksekutive funksjoner har vist seg å være affisert (McAndrews, 2012; Stretton & Thompson, 2012).

Undersøkelser av pasienter med TLE som gjennomgår hjernekirurgi har vært, og er, en viktig kilde til informasjon om hvordan hukommelsessystemet i hjernen fungerer. Siden 50-tallet har det vært klart at venstre og høyre temporallapp (spesielt hippocampus) ikke behandler stimuli på samme måte (Augustinack et al. 2014). Venstre temporallapp har vist seg å være tett knyttet til normal innlæring og gjenhenting av verbale stimuli (Lezak et al, 2012; Hoppe et al. 2009; Helmstaedter & Witt, 2012), mens høyre temporallapp er forbundet med innlæring og gjenhenting av visuospatiale stimuli (Frisch & Helmstaedter, 2014, Glikmann-Johnston et al. 2008; Gleissner, Helmstaedter & Elger, 1998; Golby et al. 2001). Denne lateraliseringseffekten har også blitt funnet i studier som har anvendt funksjonelle

hjerneavbildningsteknikker (Davachi, 2006; Golby et al. 2001). Assosiasjonen mellom høyre temporallapp og visuospatial hukommelse har dog vist seg å være mindre robust enn for venstre temporallapp og verbal hukommelse (Frisch & Helmstaedter, 2014; Gleissner et al. 1998; Saling, 2009; Hoppe et al. 2009).

## **1.3 Autobiografisk/episodisk hukommelse ved TLE**

Helt siden studiene av H.M har det vært kjent at patologi i temporallappene er forbundet med svikt i episodisk hukommelse (Scoville & Milner, 1957). Autobiografisk/episodisk hukommelse referer til gjenoppleveling av personlige hendelser i en avgrenset temporo-spatial kontekst (minnene er avgrenset i tid og sted), og kjennetegnes av en markant opplevelse av at det er ”jeg” som gjenopplever minnet (autonetisk bevissthet) (Tulving, 2002).

Svikt i autobiografisk/episodisk hukommelse er vel dokumentert ved både uni- og bilateral TLE (Lah & Miller, 2008; Addis et al. 2007), men blir ofte ikke rutinemessig undersøkt i studier av pasienter med TLE. Voltzenlogel et al. (2006) undersøkte episodisk- og semantisk hukommelse hos pasienter med kronisk TLE. Pasientene viste seg å ha større vansker med episodisk hukommelse enn kontrollgruppen, mens det ikke fremkom noen forskjell på mål av semantisk hukommelse (Voltzenlogel et al. 2006).

Noulhiane et al. (2007) viste i en studie av pasienter med temporallappsreseksjon at episodisk hukommelse var nedsatt sammenlignet med kontrollgruppen. Pasientene i denne studien rapporterte om lavere kvalitet på minnene sine uavhengig av alderen på minnet (Noulhiane et al. 2007). Mens de fleste studier finner at episodisk hukommelse er svekket uavhengig av om høyre- eller venstre temporallapp er skadet, fant Noulhiane et al. (2007) at den svikten var størst hos pasienter med venstresidig patologi.

Sammen peker disse studiene mot at episodisk hukommelse er svekket ved kronisk TLE. Selv om episodisk hukommelse ofte er affisert ved kronisk TLE blir episodisk hukommelse sjelden testet i kliniske undersøkelser av pasienter med TLE. Det er per dags dato heller ingen studier som har undersøkt episodisk hukommelse hos pasienter med nydiagnostisert TLE. Om episodisk hukommelse er påvirket og hvordan/om episodisk minnekvalitet relaterer seg til andre sykdomsrelaterte variabler og utvikling av TLE over tid gjenstår å se.

## 1.4 Ekstratemporal patologi

TLE har lenge blitt sett på som en tilstand med patologi avgrenset til mediale og/eller laterale strukturer i temporallappen (Bell et al. 2011). EEG korrelater kan ofte knyttes til temporallappene og MR viser i mange tilfeller avgrenset patologi i temporallappene. På 1990-tallet begynte derimot forskere å bli oppmerksomme på strukturelle hjerneavvik som strakk seg utenfor den epileptogene hippocampus eller temporale neocortex (Bell et al. 2011).

Keller & Roberts (2008) gjennomgikk 18 studier som anvendte voxel-basert morfometri (VBM) for å undersøke pasienter med TLE, og konkluderte med at pasienter med TLE hadde redusert volum i 26 hjerneområder sammenlignet med friske kontroller.

I tillegg til avvik i grå substans har nyere forskning vist at TLE også er forbundet med avvik i hvit substans (Bell et al. 2011). Ved hjelp av diffusion tensor imaging (DTI) har man avdekket omfattende avvik knyttet til aksonale fibertrakter i hvit substans som knytter temporallappene sammen med andre hjerneområder (Hermann et al. 2003; Arfanakis et al. 2002; Gross, 2011; Liu et al. 2012). Blant annet har det blitt observert avvik i forbindelser mellom det limbiske system, fornix og cingulum, samt mer vidstrakte forandringer knyttet til fronto-temporale (uncinate fasciculus og arcuate fasciculus), temporo-occipitale (inferior longitudinal fasciculus), fronto-occipitale (inferior frontal occipital fasciculus) og interhemisfæriske forbindelser (corpus callosum) (Bell et al. 2011).

Relatert til funn av mer omfattende strukturelle hjerneavvik i grå og hvit substans hos pasienter med TLE, har det blitt avdekket kognitive vansker utover det som forventes ved avgrenset patologi i temporallappene (Bell et al. 2011; Zhao et al. 2014). Svakere testresultater hos pasienter med TLE på tester av blant annet IQ, eksekutive funksjoner, språk og sensorimotorisk funksjon tyder på patologi utover temporallappene (Baxendale, 1999 & Hermann et al. 2003). Stretton & Thompson (2012) gjennomgikk 19 studier som undersøkte eksekutiv funksjon hos pasienter med TLE. I 18/19 studier oppnådde pasientgruppene svakere resultater enn kontrollgruppene på tester av eksekutiv funksjon (Stretton & Thompson, 2012). Hvorfor pasienter med kronisk TLE også har vansker knyttet til eksekutiv funksjon og når i sykdomsforløpet disse vanskene oppstår er fortsatt et uavklart spørsmål.

De siste 15-20 års forskning har avdekket både strukturelle og funksjonelle hjerneavvik som omfatter mer enn den/de epileptogene temporallappen (e). For en bedre forståelse av sykdomsforløpet og prognoser hos pasienter med TLE må man kanskje gå bort fra å anta at TLE er en tilstand med skade på en avgrenset hjernestruktur, og heller forstå TLE som en tilstand karakterisert av avvikende kortikale nettverk (Stretton & Thompson, 2012).

## 1.5 Er TLE en progressiv sykdom?

Det foreligger en betydelig mengde dyrestudier som viser at ukontrollerte anfall og status epilepticus kan føre til atrofi, utvikling av epilepsi og medfølgende kognitive vansker hos rotter og mus (Lenck-Sentini, 2012; Mathern et al. 1996; Sloviter, 2005). Ukontrollerte anfall og status epilepticus fører både til direkte skade på hjernevevet, og kan initiere epileptogenese (utvikling av epilepsi) (Pitkänen & Sutula, 2002). Det har dog vist seg vanskelig å reprodusere disse resultatene i studier av human TLE (Pitkänen & Sutula, 2002; Sloviter, 2005), og ikke alle studier finner at ukontrollerte anfall ikke nødvendigvis fører til atrofi (Thom et al. 2005). Dette kan skyldes at subtile forandringer i ulike subfelt av hippocampus er vanskelige å oppdage ved hjelp av dagens hjerneavbildningsteknikker, samtidig som det er en rekke metodologiske utfordringer knyttet til undersøkelse av hjernevev i levende individer.

Det foreligger derimot enkelte studier som har viser at redusert hippocampalt volum korrelerer med ukontrollerte anfall og nevropsykologiske testresultater. Rausch & Babb (1993) så på celletap i CA1-feltet hos pasienter med henholdsvis høyre og venstresidig fokus som gjennomgikk temporal lobectomi. Pasientene ble klassifisert i to grupper etter hvor stort celletap de hadde. Resultatene viste at pasientgruppen med stort celletap oppnådde signifikant svakere resultater på en ordlæringsoppgave både før og etter operasjon (Rausch & Babb, 1993). Denne sammenhengen gjaldt likevel bare for pasienter med venstresidig fokus.

En annen studie som fant en sammenheng mellom positiv MR-diagnostikk og nevropsykologiske testresultater var studien til Peng, Zhang & Chen (2014). Resultatene viste at på tester av visuell hukommelse presterte pasienter med patologi i høyre temporallapp signifikant verre enn pasienter som ikke hadde påvisbar patologi, samt friske kontroller.

Ukontrollerte anfall ser altså ut til å kunne føre til atrofi og skade på temporallappene også hos mennesker (Bower et al. 1998; Salmenpöä et al. 1998), samtidig som ukontrollerte anfall korrelerer med resultater på nevropsykologiske tester (særlig hukommelsestester) (Dodrill, 2004; Helmstaedter, 2002).

Dodrill (2004) gjennomgikk 22 longitudinelle studier som undersøkte om det var en sammenheng mellom anfall og utvikling av nevropsykologisk funksjon over tid hos pasienter med epilepsi. Gjennomgangen av testresultatene viste en svak, men signifikant, sammenheng mellom anfall og nedgang i nevropsykologiske testresultater over tid (Dodrill, 2004). Holmes et al. (1998) på den andre siden fulgte en gruppe epilepsipasienter over en periode på 10-år med undersøkelse av EEG og nevropsykologisk funksjon ved T1 og T2 (10 år). Her fant man ingen signifikante forskjeller verken på EEG eller kognitiv funksjon etter 10 år med

behandlingsresistent epilepsi. Kramer et al. (2006) viste at sykdomsrelaterte parametre som alder ved debut, varighet av sykdom og totalt antall anfall ikke korrelerte med nevropsykologiske testresultater. Selv om denne studien ikke var en longitudinell studie er det interessant at antall anfall ikke korrelerte med nevropsykologiske testresultater, gitt tidligere studier som har vist en negativ påvirkning av anfall på kognisjon over tid (se f.eks Dodrill, 2004).

Helmstaedter (2002) gjennomgikk den foreliggende litteraturen knyttet til kognisjon hos pasienter med kronisk TLE (gjentatte ukontrollerte anfall). Han konkluderte med at både semantisk og episodisk hukommelse kan være affisert, men at dette avhenger av hvor i temporallappene fokus for epilepsien er. I hvor stor grad episodisk og semantisk hukommelse er påvirket viste seg også å henge sammen med alder for utvikling av epilepsi, med yngre debutalder som en risikofaktor (Helmstaedter, 2002). Avhengig av anfallsfrekvens hadde 17-38% av pasientene signifikant nedgang på hukommelsesmål over en periode på 2-10 år (Helmstaedter, 2002).

Ikke alle kryss-seksjonelle og longitudinelle studier støtter hypotesen om TLE som en progressiv sykdom. Helmstaedter & Elger (2009) undersøkte 1156 pasienter med kronisk TLE fra 6-68 år i et kryss-seksjonelt studie hvor man så på utvikling av verbal innlæring og hukommelse over tid. Aldersrelaterte regresjonsanalyser viste at pasientene ikke hadde en akselerert nedgang i testresultater over tid, men at de oppnådde lavere resultat ved hver av målingene. Særlig påfallende er det at pasientene nådde toppunktet i utviklingen tidligere og på et lavere nivå enn friske kontroller (16-17 år vs 23-24 år), og at pasientgruppene oppnådde svakere resultater gjennom hele livsløpet (Helmstaedter & Elger, 2009). Hvis ikke studier tar hensyn til funnene fra Helmstaedter & Elger (2009) risikerer man å feiltolke kognitive utfall som effekten av for eksempel anfall, når det i virkeligheten skyldes abnormal nevrokognitiv utvikling. Dette gjenstår å undersøkes i longitudinelle studier.

De eksisterende longitudinelle og kryss-seksjonelle studiene viser at en andel pasienter med kronisk TLE har et sykdomsforløp som innebærer progressiv forverring av kognisjon over tid. Den observerte nedgangen er særlig knyttet til verbal hukommelse og knyttes til lavere generelt evnenivå, eldre pasienter, tidligere debut av epilepsi og positive funn ved MR.

Om det er ukontrollerte anfall som fører til atrofi eller om det er atrofi (som følge av en initial skade) som fører til ukontrollerte anfall er et åpent spørsmål, og vil sannsynligvis variere fra pasient til pasient. Stor variasjon i kognitiv funksjon og sykdomsforløp viser hvor

avgjørende det er med prospektive longitudinelle studier som beskriver ulike sykdomsforløp, og hvor det er mulig å knytte ulike risikofaktorer til de ulike sykdomsforløpene.

## **1.6 Kognitiv funksjon hos pasienter med nydebutert/nydiagnostisert epilepsi**

Begrepene nydebutert/nydiagnostisert benyttes om hverandre i forskningslitteraturen. Med nydebutert epilepsi mener man som regel epilepsi som kan verifiseres av to anfall innenfor de siste 12 mnd og regnes som en underkategori av nydiagnostisert epilepsi (Pohlmann-Eden, Legg & Crocker, 2012). Hos enkelte pasienter med nydiagnostisert epilepsi kan den epileptogene prosessen altså ha pågått over lengre tid og gjør det dermed vanskeligere å skille ulike epilepsirelaterte variabler fra hverandre. Et annet begrep som anvendes er ubehandlet epilepsi. Et problem med å undersøke pasienter med ubehandlet epilepsi uten å beskrive tidspunkt for diagnose er at man risikerer lang varighet av epilepsi, og dermed mindre mulighet for å kontrollere for sykdomsrelaterte variabler. Således er det et stort behov for avklaring av terminologi og begreper innenfor feltet. I påvente at dette er det en god begynnelse å være nøye når man beskriver kliniske variabler ved utvalget sitt.

Witt & Helmstaedter (2015) gjennomgikk studier som hevdet å undersøke kognisjon hos pasienter med nydiagnostisert/nydebutert epilepsi. Ved nærmere gjennomgang av studiene viser det seg derimot at det er stor variasjon i varighet av epilepsi i de ulike pasientgruppene. For eksempel hadde pasientgruppen i Prevey et al. (1998) i gjennomsnitt hatt epilepsi i 7.3 år før testtidspunkt. Det kan stilles spørsmål ved hvor representative disse studiene er for kognitiv funksjon hos pasienter med nyutviklet epilepsi. Derfor valgte vi å ekskludere studier hvor varighet av epilepsi overskred vårt inklusjonskriterie på 12 mnd siden diagnostisering (se tabell 1).

**Tabell 1. Studier som pr. 08.15 har undersøkt nevropsykologisk status hos nydiagnostiserte/nydebuterte pasienter med epilepsi (varighet <12 mnd.)**

Førsteforfatter	År	Utvalg	N	Alder M (SD)	Varighet av epilepsi M (SD)	Kontrollgruppe	Kognitive områder undersøkt	Utfall før behandling
Pulliainen	2000	Fokale eller generaliserte anfall	52	30.2 (12.6)	<1år (54%) >1 år (46%)	26 friske	Oppmerksomhet, hukommelse, motorisk funksjon	5/20 mål
Hermann	2008	30 lokalisasjonsrelatert epilepsi 23 generalisert epilepsi	53	12.7 (3.3)	10.0 mnd (4.1)	50 friske Fettere og kusiner til pas.	Intelligens, eksekutiv funksjon, språk, motorisk funksjon, hukommelse	9.3% av pas minimum 1 skåre < -2SD
Witt	2012	Symptomatisk (48%), idiopatisk (25%), kryptogene (27%) epilepsier	247	47.0 (18.8)	92.4 (94.2) dager	220-359 friske	Oppmerksomhet, eksekutive funksjoner, verbal hukommelse	48-49%, ikke utfall 28%
Witt	2014	Symptomatisk (88%), Kryptogene (12%) epilepsier	257	71.5 (7.2)	<6 mnd	689 friske	Oppmerksomhet, eksekutive funksjoner	58%

M = gjennomsnitt SD = standardavvik, i.t = ikke tilgjengelig (adaptert fra Witt & Helmstaedter, 2015)

De fire studiene som hadde kort varighet (<12 mnd) av epilepsi (Hermann et al. 2006; Pulliainen et al. 2000; Witt & Helmstaedter, 2012; Witt et al. 2014) fant at nydiagnostiserte/nydebuterte pasienter som gruppe hadde betydelig lavere skårer på nevropsykologiske tester. Avhengig av kriterier for kognitiv svikt hadde 9.3 % (Hermann et al. 2008) til 58% (Witt et al. 2014) pasienter kognitiv svikt. I studiene som oppgir prosentandel pasienter med svikt, er gjennomsnittet 38.4%. Dette tyder på at opptil 6/10 pasienter kan oppleve kognitive vansker tidlig i sykdomsforløpet ved epilepsi. De nevnte studiene har undersøkt både barn, voksne og eldre (gjennomsnittlig alder henholdsvis 12.7 år, 47.0 år og 71.5 år) noe som tyder på epilepsi har negativ innvirkning på kognisjon tidlig i sykdomsforløpet uavhengig av alder ved debut.

I hvor stor grad disse resultatene er representative for pasientgruppen med nydiagnostisert TLE er vanskelig å si. Det er stor variasjon mellom studiene med tanke på anfallstype, frekvens, samt type epilepsi. Samlet sett tegner studiene et bilde av at kognisjon er påvirket tidlig i sykdomsforløpet hos majoriteten av pasienter med epilepsi, uavhengig av når epilepsien debuterer. Neste avsnitt vil ta for seg de to eksisterende studiene som har undersøkt tidligere ubehandlet TLE.

## 1.7 Kognitiv funksjon hos nydebuterte/nydiagnostiserte pasienter med TLE

De siste 5-10 årene har flere forskere tatt til ordet for at å forstå sykdomsforløpet hos pasienter med TLE er det avgjørende med prospektive longitudinelle studier (McDonald et al. 2011; Helmstaedter et al. 2014). Som McDonald et al. (2011) påpeker at det er tilnærmet fravær av studier som følger pasienter med nydebutert/nydiagnostisert TLE fra begynnelsen av sykdomsforløpet. I vår gjennomgang av litteraturen fant vi kun to studier som hevder å ha undersøkt kognitiv funksjon hos pasienter med nydiagnostisert/ubehandlet TLE.

Det kan stilles spørsmål ved om de to studiene som hevder å ha undersøkt nydiagnostisert/nydebutert/ubehandlet TLE (Äikiä et al. 2001; Gigli et al. 1996) faktisk undersøkte ny TLE. I ProTLE er kravet at diagnosen har blitt stilt innen de siste 12 mnd, mens både Äikiä et al. (2001) og Gigli et al. (1996) opererte med vesentlig lengre varighet av epilepsi før nevropsykologisk undersøkelse (Gigli et al. (1996) oppgir faktisk ikke varighet av epilepsi, mens pasientene i Äikiä et al. (2001) i snitt hadde hatt TLE i 3.5 år). Det foreligger dermed ingen studier som har beskrevet kognitiv funksjon hos nydiagnostiserte pasienter med TLE hvis man anvender et like strengt tidskriterium som i den aktuelle studien.

Til tross for dette er det interessant å se nærmere på studiene til Äikiä et al. (2001) og Gigli et al. (1996) da dette er de to eneste eksisterende studiene som har undersøkt kognitiv funksjon hos pasienter med tidligere ubehandlet (potensielt nyutviklet) TLE. Undersøkelser av pasienter med nydiagnostisert TLE kompliseres av at insidensen av TLE er lav. I tillegg kan anfallsfenomener knyttet til TLE pågå i lang tid før det gjenkjennes som noe nevrologisk (Nakken, 2010). Disse faktorene gjør at det er vanskelig å samle store nok pasientgrupper med «ren» nydiagnostisert TLE

**Tabell 2. Studier som pr. 08.15 har undersøkt nevropsykologisk funksjon ved ubehandlet TLE**

Førsteforfatter	År	Utvalg	N	Alder M (SD)	Varighet av epilepsi M (SD)	Kontrollgr uppe	Kognitive områder undersøkt	Utfall før behandling
Gigli	1996	3 venstresidig TLE, 5 høyresidig TLE, Ubehandlet	8	27.37 (8.05)	i.t	9 friske	Oppmerksomhet, hukommelse, reaksjonstid	Ikke signifikant forskjell på noen mål
Äikiä	2001	Venstresidig TLE (62% kryptogene)	39	35.3 (15.4)	3.5 (5.5) år	46 friske 16 pasienter behandlet for epilepsi	Verbal hukommelse, verbal intelligens	44-92%

M = gjennomsnitt, SD = standardavvik, i.t = ikke tilgjengelig



Gigli et al. (1996) undersøkte 8 pasienter (3 med ve.sidig TLE og 5 med hø.sidig TLE) med ubehandlet TLE. For å minimere effekten av eventuelle konfunderende variabler ble pasienter med hyppig anfallsfrekvens og patologiske lesjoner ekskludert fra studien. Pasientene som ble inkludert i studien hadde en relativt lav anfallsfrekvens med maksimalt 2-3 anfall pr måned. Deltagerne i studien ble undersøkt med tester som undersøker verbal hukommelse (RAVLT), oppmerksomhet (Auditory attention test, Visual attention test, Test of lateralized recognition of words, Test of lateralized recognition of dots) og reaksjonstid (Simple reaction time test). Sammenlignet med en frisk kontrollgruppe (n=9) fremkom det ingen signifikante forskjeller på noen av de nevropsykologiske målene (Gigli et al. 1996).

Selv om denne studien har minimert mulige konfunderende variabler er det fortsatt enkelte faktorer som gjør generalisering vanskelig. Et lite utvalg fører til liten statistisk styrke og øker sannsynligheten for type-II feil. Det kan ikke utelukkes at det ville fremkommet signifikante forskjeller mellom gruppene i et større utvalg. Videre har en betydelig forskningslitteratur de siste 10 årene vist at TLE er forbundet med ekstratemporal patologi (Arfanakis et al. 2002; Gross, 2011; Hermann et al. 2003; Liu et al. 2012) og generelle nevropsykologiske utfall hos pasienter med kronisk TLE observeres stadig oftere (Bell et al. 2011; Stretton & Thompson, 2012). Det forholdsvis snevre utvalget av nevropsykologiske tester gjør at man ikke kan trekke slutninger om andre kognitive områder er affisert, slik som for eksempel frontale funksjoner.

Äikiä et al. (2001) sammenlignet verbal innlæring og hukommelse hos 39 nydiagnostiserte pasienter med venstresidig TLE, 16 pasienter med kronisk venstresidig TLE og 46 friske kontroller. Undersøkelsen inkluderte en utredning av verbal intelligens (VIQ) ved hjelp av tre deltester fra WAIS-III (informasjon, likheter og tallhukommelse) og en utredning av verbal hukommelse ved hjelp av logisk hukommelse (fra WMS) og en adaptert versjon av Rey Auditory Verbal Learning Test. I tillegg ble 59% av pasientene i den nydiagnostiserte gruppen og 81% av pasientene i den kroniske gruppen undersøkt med MR. Pasientene med nydiagnostisert TLE oppnådde hukommelsskårer midt i mellom friske kontroller, og pasientene med kronisk TLE. På MR ble det observert signifikant reduksjon av hippocampalt volum hos 1 pasient med nydiagnostisert TLE og 3 pasienter med kronisk TLE (Äikiä et al. 2001). Interessant nok var det ingen signifikant sammenheng mellom hukommelsskårer og hippocampalt volum.

Enkelte aspekter ved denne studien gjør at det er vanskelig å generalisere til andre

pasientpopulasjoner med nydiagnostisert/nydebutert/ubehandlet TLE. Forskerne oppgir ikke et estimat av antall anfall pasientene har hatt i den perioden de har gått ubehandlet (gjennomsnitt 3,5 år) for TLE, så det er vanskelig å utelukke anfall som en bidragsytende faktor til de svake testresultatene. Som i studien til Gigli et al. (1996), gjør et smalt utvalg av nevropsykologiske tester det vanskelig å trekke konklusjoner om kognitive områder hvor det nevralt substratet befinner seg utenfor temporallappene. Utvalget av nevropsykologiske tester i de to nevnte studiene er derfor ikke egnet til å avdekke utfall på andre kognitive områder enn det som tradisjonelt kobles til TLE.

De to studiene som per dags dato hevder å ha undersøkt nevropsykologisk funksjon hos nydiagnostiserte pasienter med TLE rapporterer motstridende resultater. Äikiä et al. (2001) fant at ubehandlede pasienter oppnådde signifikant dårligere resultat enn friske kontroller på oppgaver som undersøker verbal hukommelse. Gigli et al. (1996) på sin side fant ingen signifikante forskjeller mellom pasientgruppen og kontrollgruppen. En av årsakene til diskrepansen mellom de to studiene kan være størrelsen på utvalget. Gigli et al. (1996) har et lite utvalg og den statistiske styrken er således svak (Field, 2009). En annen mulig forklaring kan være forskjellig anfallsfrekvens og varighet av epilepsi i pasientpopulasjonen i de to studiene.

Ny forskning har derimot avdekket omfattende ekstratemporal patologi, samt mer globale kognitive vansker hos pasienter med kronisk TLE (Dabbs et al. 2009). Både Gigli et al. (1996) og Äikiä et al. (2001) anvendte et testutvalg som er lite egnet til å avdekke ekstratemporal patologi og kognitiv svikt. Det er derfor avgjørende at prospektive studier av TLE-pasienter undersøker kognitive områder utover hukommelse. Siden ingen av studiene har inkludert mål på eksekutiv funksjon er det vanskelig å si hvordan/om eksekutive funksjoner er påvirket allerede tidlig i sykdomsforløpet ved TLE.

Hvorvidt kognitiv funksjon er påvirket allerede ved diagnostisering er fortsatt et uavklart spørsmål. Äikiä et al. (2001) sine funn om affisert verbal innlæring og hukommelse ved ubehandlet TLE gir tentativ støtte til hypotesen om tidlig affisert kognitiv funksjon, men resultatene må replikeres i utvalg hvor sykdomsvarighet er vesentlig kortere enn hos Äikiä et al. (2001) og Gigli et al. (1996).

## 1.8 Prosjektbeskrivelse ProTLE

ProTLE er en prospektiv longitudinell studie som har som mål å følge nydiagnostiserte pasienter med TLE over en periode på 10 år. Pasientgruppen vil sammen med en kontrollgruppe bli undersøkt med et nevropsykologisk testbatteri, hjerneavbildning (MR) og EEG ved inntak (T1), og med påfølgende retesting/undersøkelser etter 1 år, 2 år, 5 år og 10 år (for nærmere beskrivelse av utvalg, seleksjonsprosedyrer og testprosedyrer se metodedel). Prosjektet er godkjent av Regional etisk komitè for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK sør-øst). Undersøkelsene innebærer ingen kjent helserisiko. Den nevropsykologiske undersøkelsen kan oppleves som krevende, og det er vanlig å føle seg sliten etterpå. Deltagere med store kognitive vansker blir tilbudt oppfølging.

Gitt mangelen på studier som har undersøkt kognitiv funksjon fra debut/diagnosetidspunkt, vil ProTLE kunne bidra med sårt tiltrengt kunnskap om sykdomsforløpet ved TLE. Slik situasjonen er i dag foreligger det lite informasjon om etiologien til de kognitive vanskene som ofte observeres hos pasienter med kronisk TLE.

Hos mange pasienter med TLE forekommer det strukturelle hjerneavvik utover den epileptogene temporallapp (Hermann et al. 2003; Arfanakis et al. 2002; Gross, 2011), og vansker med eksekutiv funksjon virker å være mer utbredt enn tidligere antatt i denne pasientpopulasjonen (Stretton & Thompson, 2012). I ProTLE inkorporeres denne oppdaterte kunnskapen i form av et bredt nevropsykologisk testbatteri som blant annet inkluderer et representativt utvalg av tester av eksekutiv funksjon (Delis, Kaplan & Kramer, 2001). ProTLE vil være den første studien som følger utviklingen av eksekutive funksjoner over tid, med start ved diagnositidspunkt.

Verken Äikiä et al. (2001) og Gigli et al. (1996) undersøkte visuospatial hukommelse. Likevel har flere studier påvist at visuell hukommelse, som verbal hukommelse og autobiografisk hukommelse, er affisert hos pasienter med kronisk TLE (Frisch & Helmstaedter, 2014, Glikmann-Johnston et al. 2008; Gleissner et al. 1998). Gjennom å anvende en nonverbal analog (Aggie Figures Learning Test) (Majdan, Sziklas & Jones-Gotman, 1996, Djordjevic & Jones-Gotman, 2012) til Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) vil ProTLE bidra med kunnskap om utviklingen av dette viktige aspektet ved episodisk hukommelse.

For å undersøke deltagerens fenomenologiske opplevelse av å gjenoppleve episodiske minner benyttes en oversatt kortversjon adaptert fra The Memory Experiences Questionnaire (Luchetti & Sutin, 2015) (oversatt av Ylva Østby). Episodisk hukommelse har ikke blitt

undersøkt i den aktuelle pasientpopulasjonen tidligere og resultatene vil bidra med ny informasjon om integriteten til episodisk hukommelse hos pasienter med nydiagnostisert TLE.

## **1.9 Målsetting og hypoteser**

ProTLE har som mål å følge pasienter med nydiagnostisert TLE over en periode på 10 år for å undersøke om/for hvilke pasienter TLE representerer en progressiv sykdom. I den aktuelle studien er målsettingen å undersøke kognitiv status ved T1 for å undersøke om pasientgruppen med TLE skiller seg fra kontrollgruppen allerede ved diagnosetidspunkt. Resultatene fra den aktuelle undersøkelsen vil fungere som sammenligningsgrunnlag for retestene som gjennomføres etter 1 år, 2 år, 5 år og 10 år.

De to eksisterende studiene som har undersøkt tidligere ubehandlet TLE fant motstridende resultater (Gigli et al. 1996; Äikiä et al. 2001). Det er således vanskelig å konkretisere hypoteser i den aktuelle studien da det ikke foreligger tidligere litteratur å støtte seg på.

Hvis man ser på den bredere forskningslitteraturen på kognitiv funksjon hos nydebuterte/nydiagnostiserte pasienter med epilepsi ser man at en betydelig andel pasienter er affisert allerede ved diagnostisering. Disse resultatene, sammen med resultater som viser at hukommelsesfunksjoner og eksekutiv funksjon ofte er påvirket ved kronisk TLE, leder frem til to tentative hypoteser: 1) Pasientgruppen vil vise utfall på strukturerte nevropsykologiske tester som undersøker hukommelsesfunksjoner. 1.1) Episodisk hukommelse vil være affisert i pasientgruppen. 2) Pasientgruppen vil vise utfall på oppgaver som måler eksekutive funksjoner.

## 2 Metode

### 2.1 Utvalg

Deltagerne i studien deltar i en prospektiv longitudinell studie av TLE: ProTLE (for prosjektbeskrivelse se 1.8). Prosjektet er et samarbeidsprosjekt mellom Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet, Psykologisk Institutt ved Universitetet i Oslo og Statens Spesialsykehus for Epilepsi (SSE).

I forkant av studien ble det sendt ut informasjon om prosjektet til lokale nevrologiske avdelinger i hele Norge. Informasjon om prosjektet ble også gitt til privatpraktiserende nevrologer. De lokale nevrologiske avdelingene ble oppfordret til å videreformidle informasjon om potensielle deltagere. Aktuelle deltagere ble så kontaktet og spurt om de kunne tenke seg å delta i studien. Rekrutteringsperioden ble påbegynt i januar 2014 og 8 pasienter og 7 kontroller er blitt inkludert i den aktuelle studien.

Kriteriene for å inkluderes i studien er at man nylig har fått diagnostisert TLE (inntil 12 mnd), er mellom 12-59 år og er motivert for å delta i studien. Diagnosen stilles hovedsakelig på bakgrunn av anfallssemiologi og EEG (ikke alle pasientene har patologisk EEG). Anfallssemiologi ved TLE er svært mangfoldig, men kan innebære blant annet følelse av déjà vu, ubehag/rar følelse som stiger oppover fra magen/»sug» i magen, tap av språkforståelse, følelse av annerledeshet o.l., redusert bevissthet med samtidige automatiske repeterende bevegelser (for eksempel plukking med hendene eller smatting). Pasientene rekrutteres fra hele landet, men primært fra østlandsområdet. På grunn av tidsbegrensinger ble inklusjonsperioden for den aktuelle studien avsluttet 08.15.

Eksklusjonskriteriene inkluderer svulster, vaskulære malformasjoner, kortikale dysplasier i temporallappene, limbisk encefalitt, tidligere hjernekirurgi, alvorlig psykiatrisk lidelse, pågående alvorlige kroniske medisinske tilstander, kontraindikasjon i forhold til MR-undersøkelse og alkohol- eller stoffmisbruk.

**Tabell 4. Kliniske karakteristikk ved pasientgruppen**

Pasient	Alder	Kjønn	Lateralisering/Lokalisasjon	Anfallsfrekvens/type	MR-Funn	Medikasjon ved inklusjon
Pas. 1	20 år 0 mnd	K	Venstre TL	1-2 EPA/KPA pr. dag	Nei	Lamictal
Pas. 2	19 år 6 mnd	K	Høyre TL	2 EPA/KPA pr. mnd	Nei	Nei
Pas. 3	24 år 9 mnd	M	I.A	0-6 EPA (muligens KPA) pr. mnd	Nei	Nei
Pas. 4	43 år 3 mnd	K	I.A	4-5 EPA (muligens KPA) pr. mnd (1 GTK)	Nei	Nei
Pas. 5	27 år 4 mnd	K	I.A	8-10 KPA pr. år	Nei	Lamictal
Pas. 6	19 år 11 mnd	M	I.A	6 EPA (muligens KPA) pr. mnd	Ja*	Lamictal & Keppra
Pas. 7	28 år 6 mnd	M	I.A	AF (tidligere 1KPA pr. mnd)	Nei	Nei
Pas. 8	58 år 7 mnd	K	I.A	I.A	I.A	I.A

EPA= enkle partielle anfall (uten bevissthetsforstyrrelse), KPA= komplekse partielle anfall (med bevissthetsforstyrrelse), GTK= generalisert tonisk-klonisk anfall, AF=anfallsfri, TL= Temporallapp, I.A = ikke avklart,\* hypothalamus hamartom og subependymale heterotopier ved begge sideventrikler.

Til nå har det kun vært mulig å lateralisere epilepsien hos to (25%) av pasientene (se tabell 4). En pasient (Pas. 6) har positiv MR-diagnostikk i form av mulig hypothalamushamartom, samt subependymale heterotopier ved begge sideventriklens bakhorn. De positive MR-funnene er av usikker klinisk betydning for temporallappsepilepsien.

Som det fremgår av tabell 3 har alle pasientene med unntak av pas. 5 månedlige anfall, hvor anfallsfrekvensen varierer fra 1-2 pr. dag til 8-10 pr. år. Hos alle pasientene hvor det foreligger informasjon er det verifiserte (eller mistanke om) anfall med bevissthetsforstyrrelse. Det har dessverre ikke vært mulig å verifisere når de første anfallene manifesterte seg hos pasientene.

3/8 (37.5%) av pasientene står på antiepileptisk medikasjon, mens det mangler informasjon om en pasient (pas. 8). To pasienter står på Lamictal (pas. 1 & 5), mens en pasient står på Lamictal og Keppra (pas. 6).

Hos en pasient (Pas.8) foreligger det mistanke om anfall siden ungdomstiden, men pasienten har først fått stilt diagnosen nylig. Manuell gjennomgang av råskårer viser at denne pasienten ikke oppnår vesentlig svakere resultater enn gruppegjennomsnitt på noen av de statistisk signifikante resultatene, noe som tyder på at denne pasienten ikke «driver» resultatene i en negativ retning. Pasienten ble på bakgrunn av dette ikke ekskludert fra de statistiske analysene.

Hver pasient blir bedt om å finne en alders-, kjønns- og utdanningskontrollert kontroll. Der hvor pasientene ikke klarer å finne en egnet kontroll rekrutterer ProTLE kontroller gjennom oppslag på Rikshospitalet og rekruttering blant bekjente. Kliniske og demografiske data som medikasjon, selvrapporterte hukommelsesproblemer, utdanning og arbeidssituasjon

ble innhentet ved inklusjon. Utdanning og arbeidssituasjon ble kategorisert i fire kategorier: 1) grunnskole, 2) videregående, 3) fagbrev og 4) universitet/høyskole, og 1) I jobb, 2) ufør/sykemeldt, 3) student og 4) annet.

Chi-square test for goodness- of-fit ble gjennomført for å undersøke sammenhengen mellom utdanning og jobbstatus i henholdsvis pasient- og kontrollgruppen. Resultatene viser ingen signifikant forskjell i utdanning eller jobbstatus mellom pasient- og kontrollgruppe (utdanning:  $X^2(2, N = 13) = 3.08, p = 0.21$ , jobbstatus:  $X^2(3, N = 13) = 2.14, p = 0.55$ ). Ingen signifikant forskjell på de demografiske variablene er som forventet med tanke på at kontrollgruppen er matchet for alder og utdanning.

## 2.2 Undersøkelsesprosedyre

Deltagerne gjennomgikk et bredt nevropsykologisk testbatteri i ledd av en full dag med utredning og undersøkelser på Rikshospitalet (EEG, MR og nevrologisk undersøkelse, resultatene fra nevnte undersøkelser foreligger dessverre ikke). Testingen ble gjennomført på eget avgrenset kontor av undertegnede (S.G) og spesialist i klinisk nevropsykologi (Ylva Østby). Gjennomføringen av testbatteriet tok omtrent 2 timer og det ble lagt inn pauser etter deltagerens behov. For å kontrollere for eventuelle effekter av de andre prosedyrene deltagerne gjennomgikk ble det så langt det var praktisk mulig forsøkt å variere testtidspunkt (morgen/ettermiddag) for både pasienter og kontroller.

Testbatteriet besto i hovedsak av velkjente, standardiserte og validerte nevropsykologiske tester. Nedenfor følger en kort beskrivelse av testbatteri med noe mer utdypende beskrivelse av tester som ikke antas allment kjent.

## 2.3 Generelt evnenivå

Som estimat av generelt evnenivå anvendes to deltester (ordforståelse & matriser) fra Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI). Råskårene til disse to deltestene ble omregnet til T-skårer før de danner grunnlaget for et estimat av generelt evnenivå (Wechsler, 1999).

## 2.4 Innlæring og hukommelse

Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) (Schmidt, 1996) anvendes som mål på verbal innlæring og hukommelse. Total innlæring, innlæring av interferensliste, umiddelbar gjenkalling, 30 minutter utsatt gjenkalling, gjenkjenning, falske positive og 24 timer utsatt gjenkalling inngår som variabler i de statistiske analysene. RAVLT har vist seg å være den verbale hukommelsestesten som korrelerer lavest med andre nevropsykologiske tester, og er således et forholdsvis "rent" mål på verbal innlæring og hukommelse (Helmstaedter, Wietzke & Lutz, 2009).

Aggie Figures Learning Test (AFLT) er utviklet som en visuell analog til RAVLT for å kunne sammenligne integriteten til henholdsvis venstre og høyre hippocampus i operasjonsutredninger hos pasienter med refraktær epilepsi (Majdan et al. 1996). RAVLT og Aggie har vist seg å være tilnærmet ekvivalente ved anvendelse på friske deltagere, samtidig som pasienter med reseksjon av høyre temporallapp oppnår signifikant svakere resultater enn både friske kontroller og pasienter med venstresidig reseksjon (Majdan et al. 1996). I AFLT får deltagerne presentert 15 non-geometriske figurer i 3s hver. Etter at alle figurene er presentert får deltagerne et blankt A4 ark og blir bedt om å tegne så mange av figurene de husker så nøyaktig som mulig. Det er fem innlæringsrunder før det blir administrert en interferensliste (liste B). Umiddelbart deretter blir deltagerne bedt om å tegne så mange av figurene de husker fra liste A. Så følger ca. 30 minutter med nonvisuelle oppgaver før deltagerne blir bedt om tegne så mange av figurene fra liste A som de husker. Deretter følger en gjenkjenningsoppgave hvor deltagerne blir bedt om å angi om en gitt figur stammer fra en av de to viste listene med figurer. Deltagerne kontaktes etter ca. 24 timer og blir bedt om å tegne så mange av figurene de husker fra liste A på et ark. Dette arket sendes til prosjektet i ferdig frankert konvolutt. De samme målene som ved RAVLT inngår i de statistiske analysene.

For å undersøke episodisk hukommelse anvendes en oversatt versjon av The Memory Experiences Questionnaire-Short Form (Luchetti & Sutin, 2012). Spørreskjemaet er et selvrapporteringsskjema som består av 12 spørsmål for hvert minne, fordelt på fire skalaer (perspektiv, sensoriske detaljer, livaktighet & koherens) hvor gjennomsnittet av de enkelte skalaene summeres til en total fenomenologiskåre (opplevd minnekvalitet) (Østby et al. 2012). Skjemaet tar for seg ulike fenomenologiske aspekter ved gjenoppleving (recollection) av episodiske minner. Oppgaven administreres ved hjelp av Microsoft Powerpoint (2010). Før selve oppgaven administreres forklares oppgaven for deltagerne og det gjennomføres en



øvelsesrunde. Under administrering av oppgaven forlater testleder rommet.

Deltagerne får se et stikkord på en dataskjerm (f.eks sykkel). Deltagerne blir så bedt om å tenke på et personlig minne dette stikkordet får dem til å tenke på. Minne skal være en avgrenset hendelse fra de siste to årene og kan strekke seg fra minutter til timer, men være innenfor en dag. Når deltagerne har funnet et minne bes de om å lukke øynene og gjenoppleve minnet i 40 sekunder før datamaskinen gir fra seg en ringelyd. Deretter fyller deltagerne ut et spørreskjema hvor de på en skala fra 1-5 angir og skårer ulike aspekter ved hvordan de gjenopplevde minnet (f.eks. “jeg så det klart for meg”, “jeg kunne høre lydene klart”). Deltagerne bes om å gjenoppleve tre ulike minner til tre ulike stikkord.

## **2.5 Eksekutiv funksjon**

For å undersøke eksekutive funksjoner anvendes Colour Word Interference Test 3 & 4 (CWIT), Ordflyt (FAS, kategorier og kategoriveksling) og Trail Making Test 4 (TMT) fra D-KEFS batteriet (Delis, Kaplan & Kramer, 2001), og tallhukommelse og spatialt minnespenn fra Wechsler Memory Scale-III (Wechsler, 1999).

CWIT 3 & 4 anvendes som mål på eksekutiv inhibisjon. TMT 4, CWIT 4 og Ordflyt Veksling brukes som mål på mental fleksibilitet og inhibisjon. For å undersøke arbeidsminne anvendes Tallhukommelse total & baklengs, og Spatialt minnespenn total & baklengs fra WMS-III. Disse tre aspektene ved eksekutiv funksjon (inhibisjon, mental fleksibilitet og oppdatering/arbeidsminne) ble valgt fordi de samsvarer med Miyakes tre-faktor modell som beskriver latente variabler innen konseptet eksekutive funksjoner (Miyake et al. 2000).

## **2.6 Prosesseringshastighet**

Som mål på prosesseringshastighet anvendes TMT 2 og CWIT 1 & 2.

## **2.7 Oppmerksomhet**

Som mål på oppmerksomhet anvendes Tallhukommelse forlengs og Spatialt minnespenn forlengs fra WMS-III.

## 2.8 Statistiske analyser

Alle analysene ble gjennomført ved hjelp av SPSS (versjon 22). Antagelser om normalitet og homogen varians ble undersøkt før de statistiske analysene ved hjelp av henholdsvis Kolmogorov-Smirnov Test og Levene's Test of homogeneity of variance (Field, 2009). Sammenligning av resultatene til pasient- og kontrollgruppe på de nevropsykologiske testene ble gjennomført ved hjelp av uavhengige t-tester (independent t-tests). For de variablene med signifikant Kolmogorov-Smirnov test ble det anvendt Mann-Whitney  $U$  – test, og for variabler med heterogen varians ble den alternative Welch  $t$ -test anvendt. For statistisk signifikante resultater ble Cohen's  $d$  regnet ut for hånd (Field, 2009). Det er vanlig å klassifisere effektstørrelsene etter hvor store de er, hvor en Cohen's  $d$  på 0.2-0.5 regnes som liten, 0.5-0.8 som middels og  $>0.8$  regnes som en stor effektstørrelse (Cohen, 1988). Disse grenseverdiene er dog ikke rigide og passer best i studier hvor funnene er nye og det ikke finnes tidligere litteratur å sammenligne effektstørrelser med (Lakens, 2013).

Som mål på episodisk hukommelse ble de fire subskalaene i MEQ-SH anvendt, samt en total fenomenologi-skåre basert på gjennomsnittet av de fire subskalaene (perspektiv (item 6, 8 reversert), koherens (item 3 reversert, 4, 7 reversert & 10), livaktighet (item 1 & 5 reversert) & sensoriske detaljer (items 2,9 & 11)).

Demografiske variabler ble undersøkt ved hjelp av student's  $t$ -test og Chi-square. Et lite utvalg minsker den statistiske styrken øker sannsynligheten for type-II feil (Field, 2009). I et lite utvalg vil Bonferroni-korreksjon for multiple sammenligninger ytterligere øke sannsynligheten for type-II feil (Nagakawa, 2004) og det ble derfor besluttet å ikke anvende Bonferroni-korreksjon på de statistiske analysene.

Med hensyn til utvalgsstørrelsen i studien, med følgende liten statistisk styrke, gjør at vi vil legge større vekt på effektstørrelser. Tradisjonelt ansees effektstørrelser  $> 0.8$  som store (Cohen, 1988) og dette vil anvendes som grenseverdi i tolkning av effektstørrelsene. I små utvalg kan et ensrettet fokus på statistisk signifikans være misvisende siden statistisk signifikans ( $p$ -verdi) ikke er en direkte indikator på effektstørrelse (Neill, 2008). Videre anbefaler APA (se APA Publication Manual, 6th edition) at effektstørrelser rapporteres uavhengig av statistisk signifikansnivå for å bedre forståelsen av non-signifikante resultater. Det er mulig at det foreligger klinisk viktige forskjeller mellom gruppene, selv om det ikke nødvendigvis fremkommer statistisk signifikante forskjeller.

For å undersøke hvordan pasient- og kontrollgruppen relaterer seg til normgrunnlaget for de ulike nevropsykologiske testene ble standardiserte skårer (der de var tilgjengelig)

omregnet til z-skårer. Gjennomsnittlig z-skåre for de ulike kognitive funksjonsområdene ble kalkulert med utgangspunkt i z-skårene på tester som inngår i de ulike funksjonsområdene.

Tabell 3 gir en oversikt over hvilke tester (mål) som inngår i de ulike kognitive funksjonsområdene.

**Tabell 3. Nevropsykologiske mål som inngår i beregning av gjennomsnittlige z-skårer pr kognitive funksjonsområde**

Kognitive funksjonsområder	Nevropsykologiske mål
<i>Visuell innlæring og hukommelse</i>	Innlæring nr. 5, interferensliste, umiddelbar gjenkalling, 30 min utsatt gjenkalling
<i>Verbal innlæring og hukommelse</i>	Total innlæring, umiddelbar gjenkalling, 30 min utsatt gjenkalling
<i>Mental fleksibilitet</i>	TMT 4 og CWIT 4
<i>Eksekutiv inhibisjon</i>	CWIT 3 & 4
<i>Arbeidsminne</i>	Tallhuk. Total, spatialt minnespenn total og spatialt minnespenn baklengs
<i>Eksekutiv funksjon total</i>	Mental fleksibilitet, eksekutiv inhibisjon og arbeidsminne
<i>Prosesseringshastighet</i>	TMT 2, CWIT 1 og CWIT 2
<i>Oppmerksomhet</i>	Spatialt minnespenn forlengs
<i>Totalt</i>	Gjennomsnittet av alle gjennomsnittlige z-skårer

## 3 Resultater

### 3.1 Demografiske karakteristikk og IQ

Tabell 5. Alder og IQ

	TLE <i>M (SD)</i> ( <i>n</i> = 8)	Kontrollgruppe <i>M (SD)</i> ( <i>n</i> = 7)	<i>p</i> -verdi	Cohen`s <i>d</i>
Alder	30.23 (13.84 )	30.54 (14.33 )	0.97	0.02
WASI IQ	112.88 (17.08 )	117.14 (10.95 )	0.31	0.30
Ordforståelse	59.88 (7.43)	59.00 (7.39)	0.12	0.12
Matriser	53.75 (14.44)	60.29 (6.82)	0.58	0.58

Det fremkom ingen signifikante forskjeller mellom pasient- og kontrollgruppe med tanke på alder eller estimat av IQ (se tabell 5). Ved nærmere gjennomgang er det en middels stor effektstørrelse ved matriser, hvor kontrollgruppen i snitt oppnår 6,5 poeng flere en pasientgruppen ( $d = 0.58$ ). Dette kan tyde på at pasientgruppen strevde mer med visuell logisk resonnering enn kontrollgruppen.

### 3.2 Testresultater

Tabell 6. Nevropsykologiske råskårer, *t*-verdi, *p*-verdi og effektstørrelse for pasient- og kontrollgruppe.

	TLE <i>M (SD)</i> ( <i>n</i> =8)	Kontrollgruppe <i>M (SD)</i> ( <i>n</i> =7)	<i>t</i> -verdi ( <i>df</i> )	<i>p</i> -verdi	Cohen`s <i>d</i>
<b>Visuell innlæring og hukommelse</b>					
AFLT total innlæring	42.87 (9.99)	50.57 (6.58)	- 1.73 (13)	0.10	<b>0.91</b>
AFLT interferens	4.50 (1.41)	5.14 (1.41)	- 0.70 (13)	0.50	0.45
AFLT umiddelbar gjenkalling	10.25 (3.01)	12.43 (1.51)	- 1.73 (13)	0.11	<b>0.92</b>
AFLT utsatt gjenkalling 30 min	10.75 (3.15)	13.14 (1.58)	- 2.39 (13)	0.09**	<b>0.96</b>
AFLT 24t utsatt gjenkalling	10.40 (3.36)	13.17 (2.23)	- 1.64 (9)	0.14	<b>0.97</b>
AFLT gjenkjenning A	14.88 (0.35)	15.00 (0.00)	-1.00 (13)	0.35**	0.48
AFLT gjenkjenning B	11.38 (1.60)	11.71 (1.98)	-0.37 (13)	0.72	0.18
AFLT falske positive	3.00 (2.93)	1.71 (0.76)	1.20 (13)	0.27**	0.60
<b>Verbal innlæring og hukommelse</b>					
RAVLT total innlæring	58.38 (7.13)	56.86 (9.15)	0.36 (13)	0.72	- 0.19
RAVLT interferens	6.38 (1.41)	7.43 (2.76)	- 0.95 (13)	0.36	0.48
RAVLT umiddelbar gjenkalling	12.88 (1.81)	11.57 (2.76)	1.10 (13)	0.29	- 0.56
RAVLT utsatt gjenkalling 30 min	12.00 (1.69)	11.43 (2.88)	0.48 (13)	0.64	- 0.24
RAVLT 24t utsatt gjenkalling	9.75 (2.92)	10.33 (3.72)	0.33 (12)	0.75	0.17
RAVLT gjenkjenning A	14.88 (0.35)	14.57 (0.79)	0.94 (13)	0.37**	-0.51
RAVLT gjenkjenning B	9.25 (3.01)	9.86 (2.48)	-0.42 (13)	0.68	0.22
RAVLT falske positive	1.75 (1.75)	1.00 (0.82)	1.08 (13)	0.30**	0.55

<b>Eksekutive funksjoner</b>						
	TMT 4 tid (s)	78.0 (30.8)	57.9 (16.1)	1.53 (12)	0.15	<b>0.82</b>
	CWIT 3 tid	53.38 (17.92)	46.86 (9.39)	0.86 (13)	0.40	0.46
	CWIT 4 tid	58.63 (16.42)	51.71 (7.76)	1.02 (13)	0.33	0.43
	Ordflyt veksling råskåre	14.50 (2.27)	17.00 (1.83)	- 2.33 (13)	<b>0.04*</b>	<b>1.35</b>
	Tallhuk. Total	15.13 (3.64)	17.57 (5.22)	1.06 (13)	0.31	0.54
	Spatialt Minnespenn total	16.13 (2.42)	17.00 (3.96)	- 0.53 (13)	0.61	0.27
	Tallhuk. Baklengs	6.00 (1.41)	7.71 (2.50)	- 1.67 (13)	0.61	<b>0.84</b>
	Spatial Minnespenn baklengs	8.13 (1.25)	7.71 (2.14)	0.46 (13)	0.65	- 0.24
<b>Verbale evner</b>						
	Ordflyt kategori Råskåre	47.63 (7.70)	48.57 (10.89)	- 0.20 (13)	0.85	0.10
	Ordflyt FAS råskåre	41.38 (11.99)	44.14 (6.39)	- 0.55 (13)	0.60	0.29
	Ordforståelse	59.88 (7.43)	59.00 (7.39)	0.23 (13)	0.82	0.12
<b>Visuell resonnering</b>						
	Matriser	53.75 (14.44)	60.29 (6.82)	0.58	0.58	0.58
<b>Prosesserings-hastighet</b>						
	TMT 2 tid (s)	28.6 (8.2)	24.9 (10.4)	0.74 (12)	0.47	0.40
	CWIT 1 tid	27.63 (4.31)	25.57 (3.05)	1.05 (13)	0.31	0.55
	CWIT 2 tid	20.63 (2.50)	20.57 (2.23)	0.04 (13)	0.97	0.03
<b>Oppmerksomhet</b>						
	Tallhuk. Forlengs	9.13 (2.36)	9.86 (2.79)	- 0.55 (13)	0.59	0.28
	Spatial Minnespenn forlengs	8.00 (1.51)	9.57 (2.30)	- 1.59 (13)	0.14	<b>0.81</b>

TLE = Temporallappsepilepsi, WASI = Wechsler Abbreviated Scale of intelligence, AFLT = Aggie Figures Learning Test, RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test, TMT = Trail Making Test, CWIT = Color Word Interference Test

\* $p < .05$

\*\*Signifikant Levene's test of homogeneity of variance = Welch  $t$ -test anvendt, negative effektstørrelser indikerer TLE>Kontrollgruppe

Fet skrift= effektstørrelser  $> 0.8$

### 3.2.1 Innlæring og hukommelse

Resultatene viser ingen signifikant forskjell på strukturerte oppgaver som måler verbal- og visuell innlæring og hukommelse. På AFLT 30 minutter utsatt gjenkalling var det en tendens til at pasientgruppen husket færre figurer enn kontrollgruppen ( $p = 0.09$ ). Ved nærmere gjennomgang av dataene ser man at til tross for statistisk ikke-signifikante resultater er det store effektstørrelser, både på mål av innlæring og hukommelse.

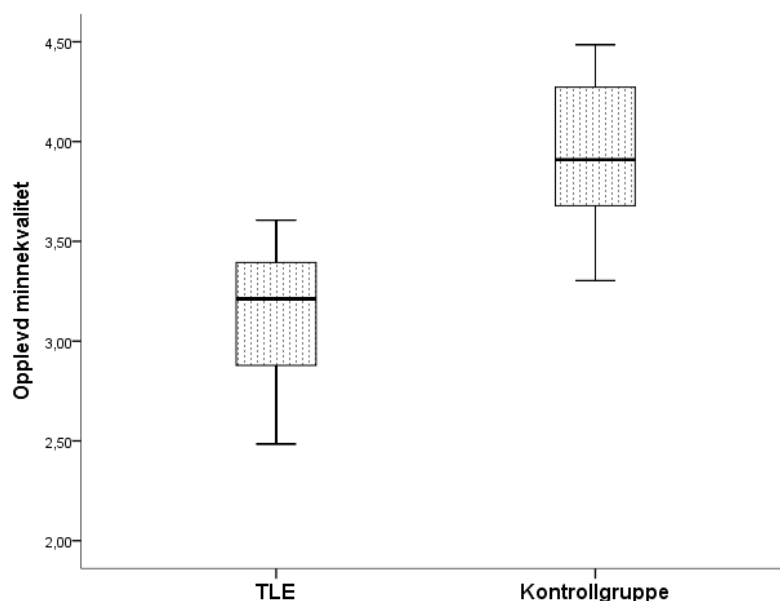
Totalt lærer pasientene i gjennomsnitt 7,7 færre figurer over de fem innlæringsforsøkene ( $d = 0.91$ ). Pasientene husker også i snitt 2,2 færre figurer etter administrering av interferensliste, noe som tyder på at pasienter med TLE er mer sårbare for interferenseffekter enn friske kontroller ( $d = 0.92$ ). På mål av utsatt gjenkalling husker pasienter i snitt 2,4 og 2,8 færre figurer enn kontrollgruppen på henholdsvis 30 minutter utsatt gjenkalling og 24t utsatt gjenkalling ( $d = 0.96$  &  $d = 0.97$ ). Samlet sett tyder resultatene på at visuospatial innlæring og hukommelse er påvirket hos pasienter med nydiagnostisert selv om resultatene ikke oppnår statistisk signifikans.

På mål som undersøker verbal innlæring og hukommelse presterte pasientgruppen faktisk bedre enn kontrollgruppen, men forskjellen oppnådde ikke statistisk signifikans.

Det fremkom ingen signifikante forskjeller på mål av gjenkjenning og falske positive, verken på AFLT eller RAVLT.

### 3.2.2 Autobiografisk hukommelse

Pasientene ser ut til å oppleve sine episodiske minner som mindre levende og detaljrike enn kontrollene (total fenomenologiskåre,  $p = .002$ ). Estimert av effektstørrelse tyder på en klinisk betydelig forskjell ( $d = 2.03$ ).



**Figur 2.** Gruppegjennomsnitt Opplevd minnekvallitet. Error bars = 95% CI,  $p = 0.002$ .

**Tabell 7. Autobiografisk/episodisk hukommelse**

	TLE <i>M (SD)</i> ( <i>n</i> =8)	Kontrollgruppe <i>M (SD)</i> ( <i>n</i> =7)	<i>t</i> -verdi ( <i>df</i> )	<i>p</i> -verdi	Cohen's <i>d</i>
Perspektiv	10.19 (2.49)	10.36 (3.15)	- 0.12 (13)	0.91	0.05
Koherens	10.34 (1.63)	12.32 (2.03)	- 2.09 (13)	0.06	<b>1.08</b>
Livaktighet	9.00 (1.65)	12.64 (1.38)	- 4.61 (13)	0.000*	<b>2.39</b>
Sensoriske detaljer	7.88 (1.68)	11.59 (2.30)	- 3.61 (13)	0.003*	<b>1.85</b>
Opplevd minnekvallitet	3.13 (0.37)	3.94 (0.43)	- 3.93 (13)	0.002*	<b>2.03</b>

\* $p < .01$ , fet skrift=store effektstørrelse

Nærmere undersøkelse av subskalaene viser at det ikke er signifikant forskjell mellom gruppene på alle skalaene. Resultatene tyder på at pasient- og kontrollgruppen ikke opplevde å gjenoppleve minnene fra ulike perspektiver (følelse av at «jeg» gjenopplever minnet) ( $p = .91$ ). Selv om vurdering av koherens (hvor sammenhengende/fragmenter er minnet) ikke oppnådde statistisk signifikans er det en betydelig effektstørrelse i favør av kontrollgruppen ( $d$

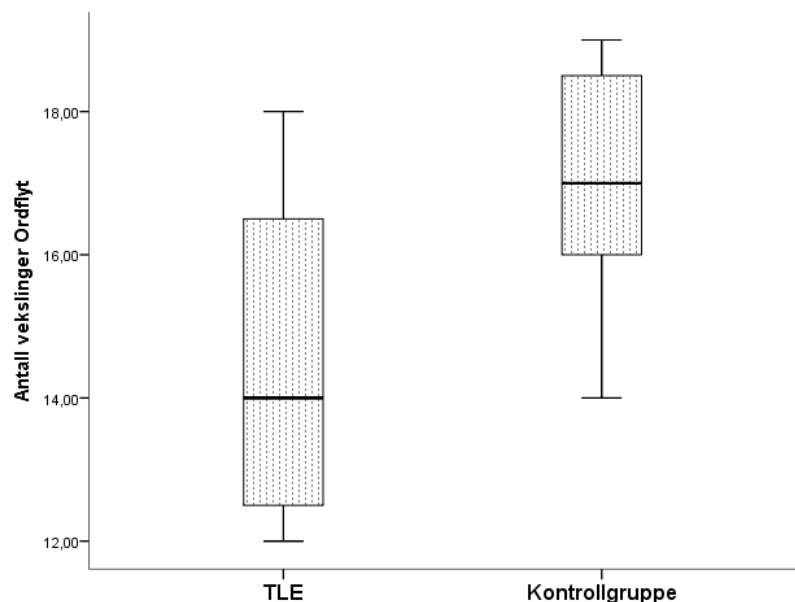
= 1.08). Dette tyder på at pasientene opplevde minnene sine som mindre sammenhengende og mer fragmenterte enn kontrollgruppen.

Pasientgruppen beskriver videre signifikant færre sanseinntrykk ved gjenoppleving av minnene enn kontrollgruppen ( $p = .003$ ). I tillegg opplever pasientene minnene sine som mindre livaktige (vivid) enn kontrollgruppen ( $p = .000$ ).

Alle de statistisk signifikante resultatene har store effektstørrelser ( $d > 1.0$ ) (se tabell 6.). Resultatene tyder på at pasientgruppen opplever minnene sine som mindre livaktige, detaljerte og mer fragmenterte enn kontrollgruppen. Til sammen gir dette seg utslag i en selvopplevd følelse av redusert episodisk minnekvalitet og redusert episodisk hukommelse.

### 3.2.3 Eksekutiv funksjon

På oppgave som undersøker mental fleksibilitet (ordflyt veksling) oppnådde pasientene færre vekslinger enn kontrollgruppen ( $p = .04$ ). Estimert av effektstørrelse ( $d = 1.35$ ) tyder på en klinisk signifikant forskjell. I snitt presterte pasientgruppen 2.5 færre vekslinger enn kontrollgruppen.



**Figur 3.** Gruppegjennomsnitt ordflyt veksling. Error bars = 95% CI,  $p=0.04$ .

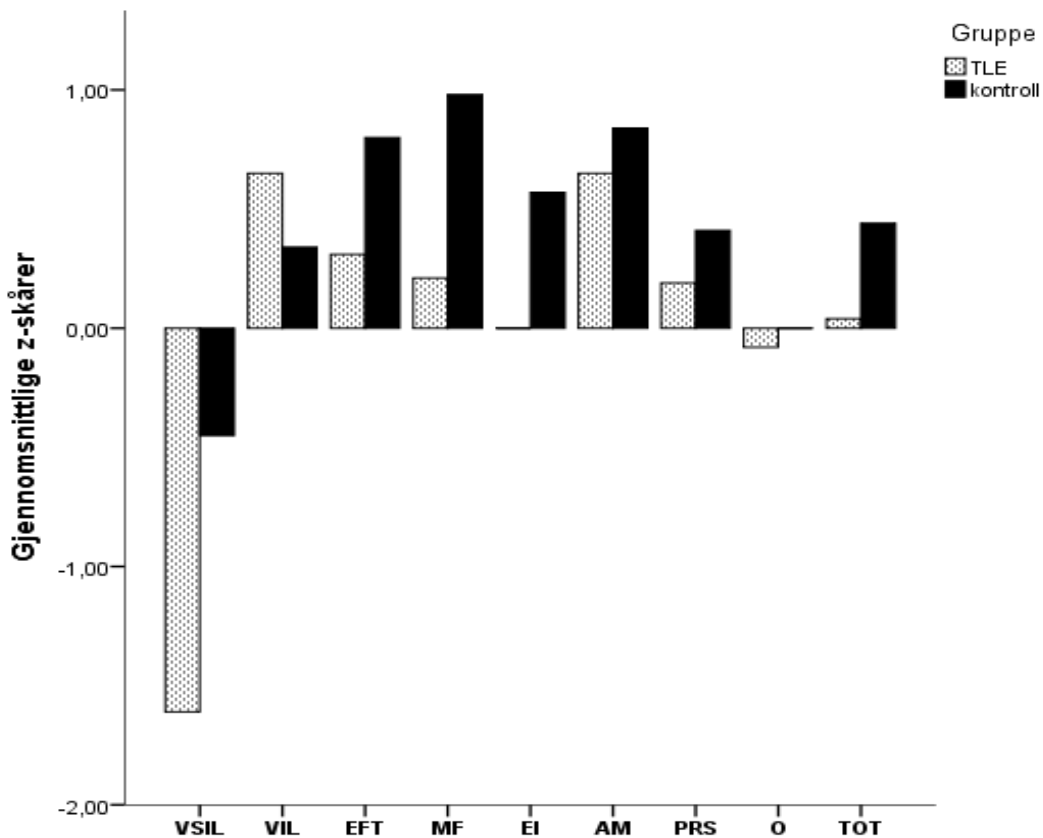
Nærmere gjennomgang av effektstørrelsene hos de andre testene som undersøker eksekutiv funksjon viser at pasientgruppen i snitt brukte lenger tid (20,1 s) på TMT 4 ( $d = 0.82$ ). TMT 4 er en oppgave som i likhet med ordflyt veksling stiller krav til mental fleksibilitet. Selv om kun ordflyt veksling nådde et statistisk signifikant nivå er det verdt å merke seg at 2/3 mål på mental fleksibilitet viser en store effektstørrelser.

Videre viser estimert av effektstørrelse at pasientgruppen strevde mer med aspekter av arbeidsminne (tallhuk. baklengs) enn kontrollgruppen ( $d = 0.84$ ). Sammen tyder resultatene på at evnen til å skifte mellom mentale sett er påvirket i vårt utvalg.

### 3.2.4 Oppmerksomhet og psykomotorisk tempo

Det fremkom ingen statistisk signifikante resultater på oppgaver som undersøker oppmerksomhet og psykomotorisk tempo. Effektstørrelsene viser dog en stor effekt i favør kontrollgruppen på spatial minnespenn forlengs, noe som tyder på at pasientgruppene har et kortere spatialt minnespenn. I snitt husket pasientgruppen 1,6 færre steg enn kontrollgruppen ( $d = 0.81$ ).

## 3.3 Testresultater i forhold til normert gjennomsnitt



**Figur 4.** Gjennomsnittlig z-skåre pr kognitive funksjonsområde.

\*VSIL = visuospatial innlæring og hukommelse, VIL = verbal innlæring og hukommelse, EFT = eksekutiv funksjon total, MF = mental fleksibilitet, EI = eksekutiv inhibisjon, AM = arbeidsminne, PRS = prosesseringshastighet, O = oppmerksomhet, TOT= totalt



For å undersøke hvordan deltagerne presterer på de nevropsykologiske målene sammenlignet med den generelle populasjonen kalkulert gjennomsnittlige z-skårer for de ulike kognitive funksjonsområdene der standardiserte skårer var tilgjengelig (dessverre er det ikke normer tilgjengelig for den episodiske minneoppgaven). Figur 4 viser henholdvis pasient- og kontrollgruppe og hvordan disse relaterer seg til gruppegjennomsnittet i populasjonen som er 0. Figur 4 speiler resultatene fra tabell 5 som viser at pasientgruppen gjennomgående presterer svakere enn kontrollgruppen, med et nevneverdig unntak på mål av verbal innlæring og hukommelse.

*T*-tester viser at gjennomsnittlig z-skåre er signifikant svakere hos pasientgruppen innenfor de kognitive funksjonsområdene eksekutiv funksjon total ( $p = 0.05$ ) og mental fleksibilitet ( $p = 0.04$ ), mens det var en tendens til at pasientgruppen oppnådde svakere resultat på visuell innlæring og hukommelse ( $p = 0.08$ ). Estimer av effektstørrelse viser store effektstørrelser ( $> d = 0.8$ ) på visuell innlæring og hukommelse ( $d = 0.98$ ) og eksekutiv funksjon total ( $d = 1.11$ ). I tillegg var det relativt store effektstørrelser i favør kontrollgruppe på mental fleksibilitet ( $d = 0.77$ ) og eksekutiv inhibisjon ( $d = 0.76$ ).

Nærmere gjennomgang av figur 4 viser at både pasient- og kontrollgruppen generelt oppnår resultater som er bedre enn populasjonsgjennomsnittet. Dette tyder på et høyfungerende utvalg.

## 4 Diskusjon

Kognitive vansker beskrives av mange pasienter som den mest alvorlige komplikasjonen ved epilepsi (Fisher et al. 2000). Formålet med den aktuelle studien er å beskrive kognitiv funksjon hos pasienter med nydiagnostisert TLE og undersøkelsen er den første undersøkelsen i en longitudinell studie av pasienter med TLE (ProTLE). Mange pasienter med kronisk TLE opplever kognitive vansker (Zeman, Kapur & Jones-Gotman, 2012; Hermann et al. 2007; Hoppe et al. 2009), og spesielt hukommelse og eksekutive funksjoner ser ut til å være affisert (Stretton & Thomspson, 2012; Hoppe et al. 2009). Kognisjon hos pasienter med kronisk TLE korrelerer med en rekke sykdomsparametre som antall anfall, anfallsfrekvens, antiepileptisk medikasjon og varighet av TLE, men lite er kjent om etiologi og forløp (Helmstaedter & Witt, 2012). Basert på eksisterende litteratur hadde vi to tentative hypoteser: 1) Pasientgruppen vil vise utfall på strukturerte nevropsykologiske tester som undersøker hukommelsesfunksjoner. 1.1) Episodisk hukommelse vil være affisert i pasientgruppen. 2) Pasientgruppen vil vise utfall på oppgaver som måler eksekutive funksjoner.

Oppsummert viser de statistiske analysene at pasientgruppen med nydiagnostisert TLE viser statistisk signifikante utfall på 4/34 (11.7 %) av de nevropsykologiske målene sammenlignet med kontrollgruppen. Pasientgruppen oppnår statistisk signifikant svakere resultater på mål på mental fleksibilitet og episodisk hukommelse. Videre viser estimer av effektstørrelser at pasientgruppen er affisert i større grad enn det som kommer frem ved å bare fokusere på *p*-verdier. Nærmere gjennomgang av effektstørrelsene viser en betydelig effekt ( $d = 0.8$ ) i favør kontrollgruppen på 12/34 (35.3%) av de nevropsykologiske målene. Til gjengjeld oppnår pasientgruppen bedre resultat enn kontrollgruppen på 2/34 (5.9%) av målene (RAVLT total innlæring og gjenkjenning liste A).

Undersøkelse av gjennomsnittlige *z*-skårer viser at i tillegg til statistisk signifikante forskjeller og store effektstørrelser i råskårer, opprettholdes forskjellen mellom gruppene når råskårene regnes om til standardiserte enheter (se figur 4.). Som det tydelig fremkommer av figur 4 presterer både pasient- og kontrollgruppe presterer vesentlig svakere enn populasjonsgjennomsnitt på visuell innlæring og hukommelse. Sannsynligvis kan dette tilskrives strenge normer med relativt små standardavvik (Majdan et al. 1996), noe som fører til at selv små forskjeller i gruppegjennomsnitt kan gi seg utslag i store *z*-skårer. Normene

som er anvendt på AFLT er hentet fra Majdan et al. (1996) og er ikke publisert som ledd i utgivelse av testen. AFLT er en relativt ny test i norsk sammenheng, og det er sannsynlig at forskjeller i administrasjon og skåring (relativt mye subjektivt skjønn ved skåring) har bidratt til resultatene.

Som det fremgår av figur 4 presterer både pasienter og kontroller over populasjonsgjennomsnitt på alle kognitive funksjonsområder med unntak av visuell hukommelse(begge) og oppmerksomhet (TLE). Pasientgruppen skårer ikke lavere enn - 0,3 SD på noen funksjonsområder (med unntak av visuell hukommelse), og kan i likhet med kontrollgruppen karakteriseres som høytfungerende. Begge gruppene skårer også over gjennomsnitt på estimer av generelt evnenivå (henholdsvis 112.88 og 117.14). Dette er interessant, fordi det tyder på at kognitiv svikt hos pasienter med nydiagnostisert TLE ikke nødvendigvis viser seg som objektiv kognitiv svikt (f.eks - 1 SD) sammenlignet med den generelle populasjonen, men først blir tydelig når pasienter sammenlignes med friske matchede kontroller (som er matchet for alder og demografiske variabler).

En mulig årsak til dette kan være at normene som er anvendt ikke reflekterer utvalget. De fleste anvendte normene er eldre, og ikke normerte på et norsk normgrunnlag. Videre er de færreste normene korrigert for utdanning. Alle deltagerne har gjennomført minimum videregående skole, noe som kan ha bidratt til de observerte resultatene.

En tredje mulighet er at forskjellen mellom pasienter og kontroller ikke blir synlig før man sammenligner pasienter med forventet måloppnåelse (fortrinnsvis kontrollgruppen). Det faktum at kognitiv svikt hos pasienter med TLE ikke nødvendigvis gir seg utslag i objektiv kognitiv svikt i standardiserte skårer gir tentativ støtte til Helmstaedter & Elger (2009) sin hypotese om at TLE representerer en nevrokognitiv utviklingsforstyrrelse. TLE fører ikke nødvendigvis til utfall på kognitive områder i seg selv, men kan påvirke nevrokognitiv utvikling, og dermed gi seg utslag i lavere relative skårer sammenlignet med friske kontroller.

Lignende fant Hermann et al. (2006) at negativ kognitiv utvikling over tid først ble synlig når man kontrollerte for test-retest effekter i henholdsvis pasient- og kontrollgruppe. Forskjellen mellom gruppene ble først tydelig når forventet test-retest effekt uteble hos pasientgruppen. Disse resultatene støtter avgjørelsen om å anvende råskårene til de nevropsykologiske variablene for å sammenligne gruppene, da bruk av standardiserte skårer kunne maskert en relativ forskjell mellom gruppene.

I denne studien har det ikke vært mulig å bestemme lokalisering av epileptisk fokus for mer enn to pasienter (se tabell 4). Hvis man ser på de nevropsykologiske skårene er det

likevel antydning til en lateraliseringseffekt i resultatene. Pasientgruppen oppnår svakere resultater (med store til middels store effektstørrelser) på matriser, visuell innlæring og hukommelse, og spatialt minnespenn forlengs, mens det ikke fremkommer nevneverdige forskjeller på verbale oppgaver (se tabell 5). Disse resultatene hinter om overvekt av høyrehemisfære patologi i utvalget vårt. Hvorvidt dette er tilfellet vil forhåpentligvis kunne bekreftes/avkreftes når resultatene av MR og EEG-undersøkelsene foreligger.

Pasientene i vårt utvalg har en forholdsvis lav anfallsfrekvens med om lag 4-6 anfall pr mnd. Med tanke på at pasientene har fått diagnosen innen de siste 12 mnd. er det derfor lite sannsynlig at de kognitive vanskene skyldes skade på hjernen som følge av ukontrollerte epileptiske anfall. Den forholdsvis lave anfallsfrekvensen gjør det også lite sannsynlig at iktal eller interiktal epileptisk aktivitet kan forklare de svake testresultatene. Disse funnene støttes ytterligere av det faktum at ingen av pasientene hadde patologisk EEG ved inklusjon.

Hvis man sammenligner gjennomsnittlige effektstørrelser per kognitive funksjonsområde med de foreliggende studiene av nydiagnostisert epilepsi og våre resultater ser man at med unntak av verbal hukommelse er det effektstørrelser i samme størrelsesorden (se tabell 9). Dessverre oppgir ikke Witt & Helmstaedter (2012) og Witt et al. (2014) standardavvik i sine artikler, noe som ikke gjør det mulig å regne ut estimerte effektstørrelser for disse to utvalgene. Både Witt & Helmstaedter (2012) og Witt et al. (2014) har utvalg (henholdsvis 247 og 257) som er vesentlig større enn nevnte studier, noe som ville bidratt til å øke sikkerheten i konklusjonene. Som det fremgår av tabell 9 er funnene i vår studie forenlige med tidligere litteratur, med unntak av mål på verbal innlæring og hukommelse (for utfyllende diskusjon om hvorfor se 4.1).

**Tabell 9. Sammenligning av gjennomsnittlige effektstørrelser pr kognitive funksjonsområde (Cohen's d)**

	ProTLE (N=15)	Äikiä et al. (2001) (N=101)	Pulliainen et al. (2000) (N=52)	Hermann et al. (2008) (N=90)
<b>Hukommelse</b>				
Visuell hukommelse (utsatt gjenkalling)	<b>0.96</b>	-	<b>0.52</b>	-
Verbal hukommelse (utsatt gjenkalling)	-0.24*	<b>0.81</b>	<b>0.51</b>	0.47
<b>Oppmerksomhet</b>	<b>0.55</b>	-	0.40	-
<b>Psykomotorisk tempo</b>	0.48	-	<b>0.52</b>	-
<b>Eksekutiv funksjon</b>	<b>0.88</b>	-	0.11	<b>0.73</b>

\*Effektstørrelse i favør pasientgruppe

ProTLE er den første studien som undersøker eksekutiv funksjon, visuell hukommelse og episodisk hukommelse i denne pasientpopulasjonen. Resultatene er forenlige med undersøkelser av pasienter med kronisk TLE, hvor både eksekutive funksjoner og episodisk

hukommelse har vist seg å være påvirket hos en betydelig andel pasienter (Stretton & Thompson, 2012; Zhao et al. 2014). Statistisk signifikante resultater og store effektstørrelser innen kognitive områder som eksekutiv funksjon, visuell innlæring og hukommelse og episodisk hukommelse (både på råskårer og standardiserte skårer) gir støtte til våre hypoteser om affisert hukommelse og eksekutiv funksjon hos pasienter med nydiagnostisert TLE. Grunnet lite utvalg, og få statistisk signifikante resultater, begrenses sikkerheten i konklusjonene noe og det er avgjørende at resultatene replikeres i nye analyser når utvalget er større. Til tross for usikkerhetsmomentene er dette første gangen at det er påvist svikt ved visuell hukommelse og eksekutiv funksjon i denne pasientpopulasjonen. Fremtidige studier vil kunne validere om våre effektstørrelser er normen eller kun er representativt for vårt utvalg.

## 4.1 TLE, innlæring og hukommelse

Det fremkom ingen statistisk signifikante forskjeller mellom pasient- og kontrollgruppe på oppgaver som måler verbal og visuell innlæring og hukommelse. Derimot viser estimat av effektstørrelser store effektstørrelser i favør kontrollgruppen på mål av visuell innlæring og hukommelse, samtidig som pasientgruppen faktisk presterer bedre på oppgave som undersøker verbal innlæring og hukommelse (se tabell 6).

Svikt i hukommelsesfunksjoner er tett knyttet til kronisk TLE (Zeman, Kapur & Jones-Gotman, 2012; Hoppe et al. 2009) og er den kognitive funksjonen som oftest er affisert ved kronisk TLE (Helmstaedter, 2002). Assosiasjonen mellom venstresidig TLE og verbal hukommelse er godt dokumentert, mens forholdet mellom høyresidig patologi og svikt i visuell hukommelse er mindre robust (Richardson, 2012). Til tross for at assosiasjonen mellom høyresidig patologi og visuell hukommelse er mindre robust foreligger det en rekke studier som knytter svikt i høyre temporallapp til visuell hukommelse (Glikmann-Johnston et al. 2008; Gleissner et al. 1998; Peng et al. 2014) Vi hadde derfor en tentativ hypotese om at pasientgruppen ville oppnå svakere resultater på de strukturerte hukommelsestestene. Resultatene gir delvis støtte til hypotesen om affisert hukommelse som målt ved strukturerte hukommelsestester.

Ingen tidligere studier har undersøkt visuell hukommelse hos pasienter med nydiagnostisert TLE. Svikt i visuell hukommelse kan som nevnt knyttes til høyresidig patologi hos pasienter med kronisk TLE, men korrelerer samtidig med en rekke

sykdomsrelaterte variabler. Studier gjort på pasienter med nydiagnostisert epilepsi (se tabell 2) har ikke skilt mellom visuell og verbal hukommelse, noe som gjør det vanskelig å si hvorvidt visuell hukommelse er spesifikt affisert i den bredere pasientpopulasjonen med ny epilepsi. Patologi i hippocampus kan påvirke konsolidering av nytt materiale og dermed føre til vansker med gjenkalling av materiale på et senere tidspunkt (Opitz, 2014). I vår studie fant vi at pasientgruppen både lærte færre figurer enn kontrollgruppen, samtidig som de husket færre figurer ved utsatt gjenkalling etter 30 minutter og 24 timer. Det fremkom derimot ingen forskjeller på gjenkjenning av figurene. Gjenkjenning antas å støttes av områder utenfor hippocampus som entorhinal cortex, perirhinal cortex og parahippocampal cortex (Moscovitch et al. 2006, Opitz, 2014), og fravær av utfall på gjenkjenningsoppgaver er det man vil forvente ved overvekt av hippocampal patologi (Mathern et al. 1996). Selv om det ikke har blitt påvist HS hos noen av våre pasienter (ved hjelp av MR) er resultatene forenlig med potensiell overvekt av hippocampal patologi.

Det er verdt å merke seg at pasientgruppen presterte bedre på mål av verbal innlæring og hukommelse enn kontrollgruppen (se tabell 6). Effektstørrelsene er dog små, noe som tyder på at den praktiske signifikansen ikke er stor. Hvorfor pasientgruppen presterte bedre på mål av verbal innlæring og hukommelse er vanskelig å svare på. Gjennomgang av effektstørrelsene i tabell 6 gir imidlertid hint om at det kan være overvekt av høyresidig lateralisering i pasientpopulasjonen. Det er store middels til middels store effektstørrelser på matriser, visuell innlæring og hukommelse, og spasielt minnespenn forlengs, mens det ikke fremkommer nevneverdig forskjell på noen mål som stiller krav til verbale ferdigheter. Disse resultatene skiller seg fra Äikiä et al. (2001) som fant at verbal innlæring og hukommelse var affisert hos pasienter med ubehandlet venstresidig TLE. Sammenligning av effektstørrelsene i Äikiä et al. (2001) og ProTLE viser en betydelig forskjell hvor resultatene går i motsatt retning (se tabell 9).

En sannsynlig årsak til den observerte forskjellen er forskjeller i utvalget, hvor Äikiä et al. (2001) kun inkluderte pasienter med venstresidig patologi. Fremtidige analyser når utvalget er større vil kunne avdekke om det foreligger materialspesifikk svikt i hukommelsesfunksjoner avhengig av lateralisering.

Våre resultater er de første som viser at visuell innlæring og hukommelse kan være påvirket hos pasienter med nydiagnostisert TLE. Selv om det er betydelige effektstørrelser ( $>0.8$ ), gjør et lite utvalg og ikke-statistisk signifikante resultater at sikkerheten i konklusjonene begrenses. Hvorvidt resultatene opprettholdes og eventuelt oppnår statistisk

signifikans når utvalget er større vil avgjøre om funnene i den aktuelle studien er reelle eller tilfeldige.

## 4.2 TLE og autobiografisk/episodisk hukommelse

Forskning gjort de siste 10-15 årene har vist at gjenkalling av autobiografiske/episodiske minner er affisert hos pasienter med kronisk TLE (se McAndrews, 2012 for oversiktsartikkel). Resultatene fra vår studie viser at pasientgruppen rapporterer om signifikant lavere minnekvalitet ved gjenoppleving av episodiske minner sammenlignet med kontrollgruppen. I tillegg rapporterer pasientgruppen om flere hukommelsesproblemer i hverdagen enn kontrollgruppen, selv om tendensen ikke er statistisk signifikant ( $p = 0.06$ ). Oss bekjent er dette den første studien som har undersøkt episodisk hukommelse hos pasienter med nydiagnostisert TLE.

Våre funn sammenfaller med en bred forskningslitteratur som har påvist svikt i episodisk hukommelse ved kronisk TLE (Lah et al. 2006; Noulhiane et al. 2007; St-Laurent et al. 2014; Voltzenlogel et al. 2006).

Som St-Laurent et al. (2014) fant vi at den største forskjellen mellom gruppene var på skalaene som beskriver det perseptuelle innholdet i minnene. Pasientgruppen beskrev færre sensoriske detaljer, og mindre livaktige minner enn kontrollgruppen. Disse funnene sammenfaller med resultatene til St-Laurent et al. (2014) hvor det var mengden av perseptuelle detaljer som medierte følelsen av redusert episodisk minnekvalitet.

Detaljrikdom og en følelse av livaktighet ved gjenoppleving av episodiske minner bidrar til en følelse av at man gjenopplever fortiden (recollection) (Park et al. 2011). En følelse av gjenoppleving (recollection) er kjennetegnet på autobiografisk/episodisk hukommelse (Tulving, 2002), og ser ut til å være nødvendig for aktivering av hippocampus ved gjenkalling av episodiske minner (Nadel & Moscovitch, 1997; McAndrews, 2012; Piolino et al. 2009). Aktivering av hippocampus ser også ut til å være nødvendig for at man skal kunne simulere fremtidige hendelser (som ofte består av mye perseptuelt innhold) (Hassabis, Kumaran & Maguire, 2007). Både høyre og venstre temporallapp er involvert i gjenoppleving av episodiske minner (se Voltzenlogel et al. 2006 for motstridende funn). En mulig hypotese er at følelsen av gjenoppleving (minnekvalitet) medieres av det perseptuelle innholdet i minnene (f.eks. lite perseptuelt innhold=lavere opplevd minnekvalitet). Siden gjenkalling av perseptuelle detaljer støttes av hippocampus, og mengden perseptuelle detaljer

ser ut til å mediere følelsen av gjenopplevelse, vil man forvente at en følelse av gjenopplevelse er påvirket ved hippocampal patologi (Poppenk & Moscovitch, 2011).

Mens St-Laurent et al. (2014) ikke fant forskjeller på kontekstrelaterte variabler som perspektiv (jeg-perspektiv vs observatør-perspektiv) eller koherens (hvor sammenhengende/fragmenterte er minnene?), fant vi store effektstørrelser på mål av kontekstrelaterte variabler som koherens ( $d = 1.08$ ). Dette tyder på at pasientene opplevde minnene sine som mer fragmenterte enn kontrollgruppen, noe som er forenlig med antagelsene i multiple trace theory (Moscovitch et al. 2006) hvor hippocampus antas å være avgjørende for å binde elementene i minnet sammen i en temporo-spatial kontekst.

Mens det er mengden perseptuelle detaljer som ser ut til å mediere følelsen av gjenopplevelse (recollection) i studien til St-Laurent et al. (2014), tyder våre resultater på at en opplevelse av koherens/fragmentering også er involvert.

Et aspekt som verken vi eller St-Laurent et al. (2014) har undersøkt er den emosjonelle valensen til minnene. Gjenkalling av minner som skårer høyt på emosjonalitet og personlig signifikans har vist seg å aktivere hippocampus mer enn ved gjenkalling av minner som skårer lavt på disse faktorene (Addis et al. 2004). Hvorvidt emosjonelle aspekter ved gjenopplevelsen av episodiske minner også er affisert hos pasienter med TLE er et åpent spørsmål.

Det finnes flere mulige forklaringer på hvorfor pasientene opplever minnene sine som mindre livaktige enn kontrollene. En mulighet er at pasientene på grunn av en initial skade på hippocampus har formet episodiske minner av lavere kvalitet gjennom hele livsløpet. Det foreligger studier som peker i retning av at TLE kan forstås som en utviklingsforstyrrelse (Helmstaedter & Elger, 2009; Dabbs et al. 2012). Helmstaedter & Elger (2009) viste i en kryss-seksjonell studie at pasienter med TLE oppnår svakere resultater enn kontroller på verbale hukommelsestester gjennom hele livsløpet. Lignende fant Dabbs et al. (2012) at pasienter med kronisk TLE (debut i barndom/ungdomsalder, 14-60 år) hadde omfattende anatomiske abnormaliteter (blant annet i hippocampus og totalt temporalt volum) i alle undersøkte kohorter. Disse studiene tyder på at temporal patologi er tilstede på et tidligere tidspunkt enn tidligere antatt.

En annen forklaring kan være at hippocampus er nødvendig for gjenkalling av episodiske minner uansett alder på minnet (multiple trace theory)(Moscovitch et al. 2006). Selv om minnet opprinnelig ble konsolidert og lagret vil patologi i hippocampus gjøre det vanskelig med normal gjenkalling av minnet (McAndrews, 2012).



I vår studie ble deltagerne bedt om å gjenkalle minner fra de to siste årene av livet, så hvorvidt minner fra tidligere perioder er affisert kan vi ikke svare på. Fremtidige studier vil kunne undersøke hypotesen om at pasienter med TLE har dannet minner av lavere kvalitet gjennom hele livsløpet som følge av en initial skade eller om nytilkommet patologi i hippocampus forklarer de observerte vanskene knyttet til episodisk hukommelse.

Et relevant spørsmål er hvorfor vi observerte svikt i episodisk hukommelse og ikke på strukturerte hukommelsestester? En mulighet er at selvopplevd minnekvalitet er et mer sensitivt mål på temporal patologi enn strukturerte hukommelsestester. Ingen strukturerte hukommelsestester er helt uavhengige av andre kognitive funksjoner (f.eks. eksekutive funksjoner)(Helmstaedter et al. 2009), og det er en mulighet for at kompensering med andre kognitive funksjoner maskerer en eventuell underliggende svikt i hukommelse. En siste mulighet er at 30 minutter utsatt gjenkalling ikke er lang nok tid til å måle reell utsatt gjenkalling (Djordjevic & Jones-Gotman, 2012). For å få et mer valid mål på utsatt gjenkalling ble deltagerne kontaktet etter om lag 24 timer for utsatt gjenkalling av ordliste og tegning av figurer. Dessverre var det ikke mulig å innhente data fra alle deltagerne, noe som gjør at eventuelle forskjeller mellom gruppene vil være meget vanskelig å avdekke. Vi kan ikke utelukke at det finnes en reell forskjell mellom gruppene, men utvalget er per dags dato for lite til å avdekke den.

Episodisk hukommelse ser ut til å være affisert hos pasienter med nydiagnostisert TLE. Særlig er innholdsrelaterte variabler (perseptuelle detaljer) affisert, og pasientene beskriver en svekket følelse av gjenoppleving. Våre funn støtter hypotesen om tidlig funksjonssvikt i hippocampus, selv ved fravær av positive funn på MR. Kunnskapen om at episodisk hukommelse er påvirket hos pasienter med nydiagnostisert TLE bør inkorporeres i fremtidig forskning, samt i klinikk. Mål på selvopplevd episodisk minnekvalitet kan vise seg å være et mer sensitivt mål på temporal patologi enn strukturerte hukommelsestester, en antagelse som støttes av det faktum at vi fant at episodisk hukommelse er affisert til tross for negative MR-funn i temporallappene hos alle pasientene. Hvordan episodisk hukommelse relaterer seg til utvikling av andre kognitive funksjoner over tid gjenstår å se, men er et spørsmål den pågående longitudinelle studien tar sikte på å svare på.

### 4.3 TLE og eksekutiv funksjon

Ingen tidligere studier på pasienter med nydiagnostisert TLE har undersøkt eksekutiv funksjon. Miyake et al. (2000) deler eksekutive funksjoner inn i tre bestanddeler: mental fleksibilitet, inhibering og oppdatering av arbeidsminne. I vår studie fant vi ingen statistisk signifikante forskjeller mellom pasient- og kontrollgruppe på mål som undersøker eksekutiv inhibering eller arbeidsminne. Estimat av effektstørrelse viser derimot en betydelig effektstørrelse i favør kontrollgruppen på mål av arbeidsminne (tallhuk. baklengs).

Vi fant også signifikante forskjeller på en oppgave som måler mental fleksibilitet, samtidig som estimat av effektstørrelser viser store effekter i favør av kontrollgruppen både på TMT 4 og ordflyt veksling ( $d = 0.82$  &  $d = 1.35$ ). Stretton & Thompson (2012) fant i en litteraturgjennomgang at i 18/19 studier som hadde undersøkt eksekutiv funksjon ved kronisk TLE at pasienter oppnådde svakere resultater enn kontrollgruppene. For eksempel fant Rai et al. (2015) fant i en studie av 102 pasienter med TLE som gjennomgikk preoperativ nevropsykologisk at eksekutive funksjoner var det kognitive området hvor flest pasienter hadde svikt.

I ProTLE inkluderte vi tre mål på mental fleksibilitet (Ordflyt veksling, TMT 4 & CWIT 4). De statistiske analysene viste en signifikant forskjell på Ordflyt Veksling, mens resultatene tenderte mot signifikans på TMT 4 ( $p = .15$ ). Som nevnt fremkom det betydelige effektstørrelser på begge disse målene. Ordflyt Veksling er en oppgave som, i tillegg til mental fleksibilitet, stiller krav til verbale evner (Lezak et al. 2012). En mulig forklaring på den observerte forskjellen kan derfor være svakere verbale evner i pasientgruppen. En nærmere gjennomgang av resultatene viser dog at ingen av de andre oppgavene som stiller krav til verbale evner tenderte mot signifikans (se tabell 5). Vi anser det derfor som lite sannsynlig av svakere verbale evner kan forklare den observerte svikten i eksekutiv funksjon.

Våre resultater sammenfaller med forskning som har funnet at svikt i eksekutive funksjoner er en vanlig følgetilstand ved kronisk TLE (Dabbs et al. 2009; Stretton & Thompson, 2012; Rai et al. 2015). For eksempel fant Stretton & Thompson (2012) at 18/19 studier som undersøkte eksekutiv funksjon ved kronisk TLE fant svekkede eksekutive funksjoner i pasientgruppene. Fokuset på integriteten til eksekutive funksjoner ved TLE stammer fra kunnskapen om at strukturelle hjerneavvik (som omfatter frontale regioner) er mer utbredt blant pasienter med TLE enn tidligere antatt (Arfanakis et al. 2002; Gross, 2011; Hermann et al. 2003; Liu et al. 2012).

Det ser ut til at det er en korrelasjon mellom testskårer på nevropsykologiske tester

som måler eksekutiv funksjon og ekstratemporale hjerneavvik (Zhao et al. 2014). For eksempel fant Dabbs et al. (2009) at pasientgruppen med utfall på både tester av hukommelse, eksekutiv funksjon og psykomotorisk tempo hadde størst omfang av kortikale- og subkortikale hjerneavvik. Til tross for at eksekutive funksjoner ofte er påvirket hos pasienter med kronisk TLE, vet man lite om de bakenforliggende årsaksmekanismene (Hermann et al. 2003; Stretton & Thompson, 2012) og hvordan dette har utviklet seg over tid hos pasientene.

En mulighet er at hjerneområder som støtter eksekutiv funksjon er affisert direkte (Keller & Roberts, 2008). Mange pasienter med TLE har opplevd en eller flere hendelser i tidlig barndom som kan ha ført til skade på hjernen. Tradisjonelt har man tenkt at en eller flere initielle hendelser igangsetter en epileptogen prosess som ender i TLE. (Mathern et al. 1996; Pikänen & Sutula, 2002). Det er en mulighet for at disse utløsende hendelsene kan føre til skade på frontale hjerneområder som ikke gir seg utslag i epilepsi, men som fortsatt påvirker utvikling og integriteten til eksekutive funksjoner. Denne forklaringen er imidlertid mindre sannsynlig i vårt utvalg da bare en pasient har hatt feberkramper i barndommen, men man kan ikke utelukke at det er andre former for tidlig patologi hos pasientene, slik som f.eks. genetisk sårbarhet (Lewis, 2005).

En annen mulighet er at mange pasienter med TLE har hatt en abnormal hjerneutvikling, med tilknyttet abnormal nevrokognitiv utvikling. Helmstaedter & Elger, (2009) har som nevnt vist at dette kan være tilfellet for verbal hukommelse. Oss bekjent foreligger det ingen studier som beskriver eksekutiv funksjon i ulike alderssegment hos pasienter med TLE. Tentativ støtte til hypotesen om at TLE kan påvirke utvikling av kognitive funksjoner kommer fra Dabbs et al. (2012) som fant at pasienter med kronisk TLE har omfattende strukturelle hjerneavvik, som blant annet inkluderer frontale regioner, allerede fra tidlig ungdomsalder. Således har både atferdsdata og strukturell hjerneavbildning vist at hjernen hos mange pasienter med TLE utvikler seg annerledes enn hos friske kontroller.

En tredje mulighet er at spredning av iktal og interiktal aktivitet gjennom forbindelser i hvit substans mellom den epileptogene temporallapp og frontale regioner fører til svikt i eksekutiv funksjon (Keller & Roberts, 2008; Stretton & Thompson, 2012). I vår studie hadde ingen av pasientene påvisbar iktal eller interiktal epileptisk aktivitet i frontale områder på EEG. Det fremstår derfor som lite sannsynlig at spredning av iktal eller interiktal aktivitet kan forklare den observerte svikten. Det finnes selvfølgelig en mulighet for at gjentatte anfall med spredning til frontale regioner kan ha ført til skade på frontale områder (Lenck-Sentini & Holmes, 2012), men med tanke på at pasientene i vår studie har en relativ fersk diagnose (<12

mnd) fremstår dette som lite sannsynlig, selv om det ikke kan utelukkes.

En mulig konfunderende variabel er bruk av antiepileptisk medikasjon. Enkelte antiepileptiske medikamenter kan ha negativ innvirkning på kognisjon (særlig topiramat på arbeidsminne)(Eddy, Rickards & Cavanna. 2011; Kim et al. 2006; Mula & Trimble, 2009). Pasientene i vår studie som stod på antiepileptisk medikasjon ved inklusjon (3 stk) brukte Lamictal og Keppra, to preparater som ikke er forbundet med negative kognitive bivirkninger (Nakken et al. 2014). Det er derfor lite sannsynlig at antiepileptisk medikasjon har påvirket resultatene i observert retning.

Resultatene tyder på at pasienter med nydiagnostisert TLE kan ha svikt i aspekter ved eksekutiv funksjon allerede på diagnosetidspunkt. De kliniske implikasjonene er klare: i tillegg til fokus på hukommelsesfunksjoner må eksekutive funksjoner undersøkes fra begynnelsen av sykdomsforløpet. Subtile vansker med eksekutiv funksjon kan ha alvorlige konsekvenser i dagliglivet (Lezak et al. 2012) og undersøkelse av eksekutive funksjoner bør inngå som en naturlig del de nevropsykologiske undersøkelsene.

Hvordan eksekutive funksjoner utvikler seg over tid, og hvordan/om utviklingen henger sammen med strukturelle forandringer i hjernen gjenstår å se. Våre resultater tyder på at svikt i kognitive funksjoner omfatter funksjonsområder som støttes av andre hjerneområder enn den epileptogene temporallapp, noe som støtter hypotesen om TLE som en forstyrrelse av kortikale nettverk.

## **4.4 Hvorfor ser man kognitiv svikt allerede ved diagnostisering, og er TLE en progressiv tilstand?**

En potensiell forklaring er at TLE for et utvalg pasienter representerer en utviklingsforstyrrelse som påvirker nevrokognitiv utvikling. Helmstaedter & Elger (2009) viste i en kryss-seksjonell studie at pasienter oppnår lavere skårer enn kontroller på tester av verbal hukommelse i alle undersøkte kohorter, og at pasientgruppen oppnådde “toppen” i utvikling på et tidligere tidspunkt enn kontrollgruppen (16-17 vs 23-24 år), med andre ord flatet ut i utviklingen. Aldersbaserte regresjonsanalyser viste at forskjellen mellom gruppene holdt seg konstant, noe som fører til at pasientgruppen oppnådde resultater som sett utenfor denne konteksten fremsto som abnormale testresultater på et tidligere tidspunkt (yngre alder) enn kontrollgruppen. Dabbs et al. (2012) viste at pasienter med kronisk TLE har strukturelle hjerneavvik som blant annet omfatter hippocampus, frontal- og parietallappene (areal, volum

og kortikal tykkelse) fra tidlig ungdomsalder og i alle undersøkte alderssegment (14-60 år). TLE kan således representere en progressiv tilstand, men hvor begynnelsen på sykdomsforløpet ligger lenger tilbake i tid enn debut av objektive epileptiske anfall.

Enkelte studier at i noen tilfeller kan atferdsvansker observeres *før* debut av synlige epileptiske anfall (Austin et al. 2001; Hermann et al. 2008). I en prospektiv studie fant Hermann et al. (2008) at barn med diagnostiserte atferdsvansker før debut av synlige anfall hadde flere vansker knyttet til epilepsi, svakere nevropsykologiske testresultater ved baseline, samt raskere progresjon av sykdommen. En retrospektiv undersøkelse av Austin et al. (2001) viste i tillegg at barn som fikk diagnostisert epilepsi hadde forhøyet risiko for å ha blitt diagnostisert med atferdsvansker før debut av epilepsi. Disse studiene undersøkte ikke TLE spesifikt, men gir tentativ støtte til hypotesen om at TLE kan påvirke nevrokognitiv utvikling.

Generelt var det mye variasjon innad i vår pasientpopulasjon. Nevropsykologiske mål som for eksempel CWIT 3 & 4, TMT 4 og AFLT total innlæring hadde betydelig større standardavvik i pasientgruppen sammenlignet med kontrollgruppen. Med unntak av RAVLT, hvor kontrollgruppen hadde større standardavvik på alle målene, er det større standardavvik på 16/24 (66.6%) av de resterende nevropsykologiske variablene (se tabell 6). Dette tyder på at det er større variasjon i prestasjon innad i pasientgruppen, enn i kontrollgruppen. Hermann et al. (2007) viste at i store nok utvalg er det mulig å skille mellom kognitive fenotyper. De fant at pasientpopulasjonen med kronisk TLE kunne deles inn i pasienter med ingen kognitiv svikt, kun svikt i hukommelse og svikt i hukommelse, eksekutiv funksjon og psykomotorisk tempo (Hermann et al. 2007). I en oppfølgingsstudie viste Dabbs et al. (2009) at omfanget av nevropsykologisk svikt korrelerer med omfanget av strukturelle hjerneavvik. Kun én pasient i vårt utvalg har positiv MR-diagnostikk (ekstratemporal patologi med usikker klinisk betydning for TLE), og det vil bli interessant å se hvorvidt kognitiv svikt korrelerer med strukturelle hjerneavvik over tid. Det faktum at det er stor variasjon innad i pasientpopulasjonen tyder på at det kan være mulig å skille mellom ulike kognitive fenotyper også i vårt utvalg når utvalget blir større. På sikt er dette meget interessant med tanke på å undersøke hvilke kognitive fenotyper som er knyttet til ulike patogenetiske fenotyper. Er størst omfang av kognitiv svikt ved diagnostisering forbundet med negativ utvikling over tid? Sannsynligvis er det slik at ikke alle pasienter opplever negativ utvikling av kognisjon og sykdom over tid, men at det vil fortsette å være variasjon innad i pasientpopulasjonen som potensielt kan knyttes til forskjeller i etiologi og andre sykdomsrelaterte variabler.

Våre funn som viser at pasienter med nydiagnostisert TLE har kognitiv svikt allerede

ved diagnosetidspunkt støtter hypotesen om TLE som en utviklingsforstyrrelse. Når sykdomsrelaterte variabler (som ukontrollerte anfall og medikasjon, som er tette knyttet kognitiv svikt), er kontrollert for tyder våre funn på at TLE enten påvirker nevrokognitiv utvikling, eller at det finnes en/flere bakenforliggende årsak (er) for både kognitiv svikt og utvikling av TLE.

Helmstaedter & Elger (2009) anvendte et kryss-seksjonelt design, noe som begrenser forskningsspørsmålene som studien kan besvare. For eksempel er det interessant å undersøke hvilke pasienter som opplever en progresjon over tid? Er det slik at de som har normale testresultater i dag også har det om 1 år? 2 år? 10 år? Predikerer svikt i episodisk hukommelse negativ utvikling? Vil man kunne observere strukturelle hjerneavvik ved senere undersøkelser, og hvis ja, hva predikerer dette?

På bakgrunn av resultatene i den aktuelle studien er det for tidlig å svare på slike spørsmål. Resultatene fra den aktuelle studien vil fungere som sammenligningsgrunnlag ved fremtidige undersøkelser, og vil bidra til å beskrive ulike patogenetiske forløp. Retester av utvalget vil forhåpentligvis kunne avdekke hva som predikerer utvikling av behandlingsresistent TLE og negativ utvikling av kognisjon over tid. På sikt vil det forhåpentligvis være mulig å gi pasienter tidligere og bedre individuelt tilpasset behandling på bakgrunn av individuelle risikofaktorer.

## 4.5 Kliniske implikasjoner

De kliniske implikasjonene av resultatene våre er klare: i tillegg til å undersøke hukommelse ved hjelp av strukturerte hukommelsesmål, må nevropsykologiske utredninger av pasienter med TLE inneholde mål på eksekutiv funksjon, oppmerksomhet, prosesseringshastighet og episodisk hukommelse. Epilepsi er mer enn anfall og til tross for tilfredstillende anfallskontroll kan kognitive vansker ha en større betydning for mestring av f.eks. arbeid og hverdagsliv enn man legger vekt på i dag. Våre resultater tyder på at det ikke nødvendigvis er anfall i seg selv som fører til kognitive vansker, noe som tyder på at kognitive vansker kan bestå selv om anfallene kontrolleres. En liten reduksjon i kognitiv funksjon (f.eks.  $-0.3$  SD fra gjennomsnittet) kan ha stor betydning for den enkelte pasient, særlig når det generelle kognitive nivået ligger høyere (relativ svikt). Det har også stor klinisk betydning for pasientene at man i fremtiden kan si noe mer om forventet forløp, samt tilpasse behandlingen individuelt på bakgrunn av kjente risikofaktorer.

Videre tyder våre resultater på at alle pasienter med TLE (ikke bare behandlingsresistent) bør utredes nevropsykologisk så tidlig som mulig i sykdomsforløpet, da kognitive vansker kan være tilstede før sykdommen antar en kronisk form. Dette både for å avdekke eventuelle kognitive vansker og for å etablere et sammenligningsgrunnlag for videre oppfølging.

## 4.6 Studiens begrensninger

Den største svakheten ved den aktuelle studien er utvalgsstørrelsen ( $n = 8$ ). Et lite utvalg gir liten statistisk styrke og øker sannsynligheten for type-II feil (Field, 2009). På den andre siden kan man argumentere for at eventuelle signifikante resultater er reelle. Utvalget vårt er også forholdsvis heterogent med tanke på alder og kliniske variabler. En årsak til dette er at pasienter med nydiagnostisert TLE rett og slett er sjeldne i Norge. Gitt tidsbegrensninger har dette ført til en forholdsvis heterogen gruppe. Et lite utvalg gjør at konklusjonene må modereres noe, og resultatene fra denne studien må replikeres i et større utvalg når inklusjonsperioden er fullført.

Bruk av antiepileptisk medikasjon er en annen mulig konfunderende faktor. Selv om nyere antiepileptisk medikasjon har vist seg å ha få kognitive bivirkninger (Eddy et al. 2011; Nakken et al. 2014; Ortinski & Meador, 2004), kan en eventuell effekt av antiepileptika ikke utelukkes helt.

Psykopatologisk komorbiditet (særlig angst og depresjon) er utbredt blant pasienter med epilepsi (Selassie et al. 2014). Liik et al. (2014) viste at depresjon virker negativt på kognisjon hos et utvalg pasienter med epilepsi. Pasientenes skåre på Becks Depression Inventory (BDI) korrelerte positivt med skårene på de nevropsykologiske testene. Alvorlig psykopatologi var et eksklusjonskriterium ved inntak til ProTLE, men vi kan ikke utelukke depresjon/angst som mulige konfunderende faktorer da dette ikke ble undersøkt på testtidspunkt. En annen faktor som må tas i betraktning er at man kan anta at forekomsten av annen patologi, som f.eks. utviklingsforstyrrelser (ADHD etc.) og somatisk sykdom (f.eks. høyt blodtrykk) er hyppigere enn i den friske kontrollgruppen (Selassie et al. 2014). Alvorlige medisinske tilstander, samt tidligere hjerneskader er eksklusjonskriterier i studien, men vi har ikke kontrollert for f.eks. utviklingsforstyrrelser som ADHD. Nevrokognitive utviklingsforstyrrelse som ADHD er forbundet med eksekutive vansker (Lezak et al. 2012) og vi kan ikke utelukke at slike faktorer eventuelt har påvirket resultatene i studien. Et spørsmål

som da er relevant å stille er hvorvidt annen patologi (psykologisk eller somatisk) er uavhengig av TLE eller ikke. Hvis TLE kan forstås som en utviklingsforstyrrelse er det ikke utenkelig at den patofysiologiske prosessen som fører til TLE også kan gi seg utslag i annen komorbiditet.

En siste faktor som begrenser sikkerheten i konklusjonene våre er at vi inkluderte pasienter som hadde fått diagnostisert TLE i løpet av de siste 12 mnd. Vi har ingen mulighet for å verifisere at disse pasientene ikke har hatt uoppdaget klinisk eller subkliniske epileptiske anfall før dette. Temporallappsanfall i form av fokale anfall uten redusert bevissthet (EPA) kan opptre som f.eks déjà vu, kvalme, periodevis ubehag i magen, svimmelhet etc. Dette er fenomener som av pasientene lett kan gis andre forklaringer uten at de tenker på å oppsøke lege, og det er heller ikke gitt at allmennlegen gjenkjenner dette som epileptiske anfall. Det kan derfor ikke utelukkes at anfall kan ha ført til skade på temporallappene hos enkelte av pasientene, selv om det er mindre sannsynlig gitt det strenge tidskriteriet.

## 4.7 Videre forskning

Den aktuelle studien inspirerer til en rekke interessante forskningsspørsmål. Hva kjennetegner pasientene i ulike sykdomsforløp? Hva predikerer negativ/ingen/positiv utvikling over tid? Er kognitiv svikt i fravær av strukturelle hjerneavvik (som observerbart på MR) en prediktor for utvikling av strukturelle hjerneavvik over tid? For å svare på slike spørsmål må det iverksettes flere prospektive longitudinelle studier som har strenge inntakskriterier med tanke på hvor tidlig pasientene inkluderes. Ved å minimere tiden fra sykdomsdebut til første nevropsykologiske undersøkelse vil det være mulig å kontrollere potensielle konfunderende faktorer og dermed gi et klarere bilde på hvorfor pasienter med TLE opplever kognitiv svikt på flere funksjonsområder. Et tilbakevendende problem i studier av denne pasientpopulasjonen er behovet for å beskrive og karakterisere kliniske variabler ved utvalget. Nøyaktig beskrivelse og rapportering av kliniske karakteristikk ved utvalget vil bidra til større åpenhet og bedre mulighet for replikering av funn i en variert pasientpopulasjon.

Gitt at våre resultater er de første som har påvist svikt i eksekutiv funksjon og episodisk hukommelse hos pasienter med nydiagnostisert TLE må disse funnene replikeres i større utvalg og av andre forskere. Er funnene gyldige for pasienter med TLE generelt eller er det særegne trekk ved vårt utvalg? Kun gjennom mer forskning vil vi kunne forstå patogenesen ved TLE og på sikt gi bedre behandling til pasientene og deres familier.



## 4.8 Konklusjon

Oppsummert viser resultatene i den aktuelle studien at pasienter med nydiagnostisert TLE presterer svakere enn friske kontroller på mål av visuell innlæring og hukommelse, mental fleksibilitet, oppmerksomhet og episodisk hukommelse, og gir således foreløpig støtte til våre hypoteser om affisert hukommelse og eksekutiv funksjon. Dette er første gangen av visuell hukommelse, eksekutiv funksjon og episodisk hukommelse har blitt undersøkt i den aktuelle pasientpopulasjonen, men funnene er forenlige med den bredere forskningslitteraturen gjort på pasienter med kronisk TLE.

Resultatene gir tentativ støtte til hypotesen om TLE som en forstyrrelse som påvirker nevrokognitiv utvikling, og retesting vil avsløre hva som karakteriserer ulike sykdomsforløp.

Større omfang av kognitive vansker ved diagnostisering tyder på mer omfattende patologi ved nydiagnostisert TLE enn tidligere antatt. Fraværet av studier som har undersøkt kognitiv funksjon ved nydiagnostisert TLE viser hvor avgjørende det er at våre funn replikeres og modifiseres i større utvalg og av andre forskere.

# Litteraturliste

- Addis, D. R., Moscovitch, M., Crawley, A. P., & McAndrews, M. P. (2004). Recollective qualities modulate hippocampal activation during autobiographical memory retrieval. *Hippocampus*, 14, 752-762.
- Addis, D. R., Moscovitch, M., & McAndrews, M. P. (2007). Consequences of hippocampal damage across the autobiographical memory network in left temporal lobe epilepsy. *Brain*, 130 (9), 2327-2342.
- Äikiä, M., Salmenperä, T., Partanen, K., & Kälviäinen, R. (2001). Verbal memory in newly diagnosed patients and patients with chronic left temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and behaviour*, 2, 20-27.
- Arfanakis, K., Hermann, B. P., Rogers, B. P., Carew, J. D., Seidenberg, M., & Meyerand, M. E. (2002). Diffusion tensor MRI in temporal lobe epilepsy. *Magnetic Resonance Imaging*, 20, 511-519.
- Agustinack, J. C., van der Kouwe, A. J. W., Salat, D. H., Benner, T., Stevens, A. A., Annese, J., Fischl, B., Frosch, M. P., & Corkin, S. (2014). H.M's contributions to neuroscience: A review and autopsy studies. *Hippocampus*, 24, 1267-1286.
- Austin, J. K., Harezlak, J., Dunn, D. W., Huster, G. A., Rose, D. F., & Ambrosius, W. T. (2001). Behaviour problems in children before first recognized seizures. *Pediatrics*, 107 (1), 115-122.
- American Psychological Association. (2009). *Publication manual of the American Psychological Association*. Washington, D.C.: American Psychological Association.
- Baxendale, S. A., Sisodiya, S. M., Thompson, P. J., Free, S. L., Kitchen, N. D., Stevens, J. M., Harkness, W. F., Fish, D. R., & Shorvon, S. D. (1999). Disproportion in the distribution of gray and white matter: neuropsychological correlates. *Neurology*, 52 (2), 248-252.
- Bell, B., Lin, J. J., Seidenberg, M., & Hermann, B. (2011). The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, 7, 154-164.

- Bower, S., Vogrin, S., Klipatrick, C., Morris, K., & Cook, M. (1998). Hippocampal damage and duration of temporal-lobe epilepsy. *The Lancet*, 352, 66-67.
- Brodal, P. (2007). *Sentralnervesystemet* (4 utg.). Oslo: Universitetsforlaget.
- Cohen J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. New York, NY: Routledge Academic
- Dabbs, K., Jones, J., Seidenberg, M., & Hermann, B. (2009). Neuroanatomical correlates of cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behaviour*, 15, 445-451.
- Davachi, L. (2006). Item, context and relational episodic encoding in humans. *Current Opinion in Neurobiology*, 16 (6), 693–700.
- Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. (2001). *Delis-Kaplan executive function system (D KEFS)*. Psychological Corporation.
- Djordjevic, J., & Jones-Gotman, M. (2012). Neuropsychological assessment of memory in patients with epilepsy. In Zeman, A., Kapur, N., & Jones-Gotman, M. (eds.). *Epilepsy & Memory*. Oxford Scholarship Online.
- Dodrill, C. B. (2004). Neuropsychological effects of seizures. *Epilepsy and Behaviour*, 5, 21-24.
- Eddy, C. M., Rickards, H. E., & Cavanna, A. E. (2011). The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 4 (6), 385-407.
- Elger, C. E., Helmstaedter, C., & Kurthen, M. (2004). Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurology*, 3, 663-672.
- Engman, E., & Malmgren, K. (2012). Long-term follow-up of memory in patients with epilepsy. In Zeman, A., Kapur, N., & Jones-Gotman, M. (eds.). *Epilepsy & Memory*. Oxford Scholarship Online.
- Field, A. P. (2009). *Discovering Statistics using SPSS Third Edition*. London, England: Sage ISBN-978-1-84787-906-6.

- Fisher, R. S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel Jr, J. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46 (4), 470-472.
- Fisher, R. S., Vickrey, B. G., Gibson, P., Hermann, B., Penovich, P., Scherer, A., & Walker, S. (2000). The impact of epilepsy from the patient's perspective I. Descriptions and subjective perceptions. *Epilepsy Research*, 41, 39-51.
- Frisch, C., & Helmstadter, C. (2014). Object location performance: Detection of functional impairment in right temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and behaviour*, 35, 28-33.
- Gigli, G. L., Maschio, M., Diomedi, M., Placidi, F., Silvestri, G., & Marciani, M. G. (1996). Cognitive performances in newly preferred patients with temporal lobe epilepsy: Comparison with normal subjects in basal condition and after treatment with controlled-released Carbamazepine. *International Journal of Neuroscience*, 88, 97-107.
- Gjerstad, L., & Taubøll, E. (2003). Hva er epilepsi? *Tidsskrift for den Norske Lægeforening*, 123 (10), 1359-1361
- Gleissner, U., Helmstadter, C., & Elger, C. (1998). Right hippocampal contribution to visual memory: a presurgical and postsurgical study in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurol, Neurosurg, Psychiatry*, 65, 665-669.
- Glikmann-Johnston, Y., Saling, M. M., Chen, J., Cooper, K. A., Beare, R. J., & Reutens, D. C. (2008). Structural and functional correlates of unilateral mesial temporal lobe spatial memory impairment. *Brain*, 131, 3006-3018.
- Golby, A. J., Poldrack, R. A., Brewer, J. B., et al. (2001). Material-specific lateralization in the medial temporal lobe and prefrontal cortex during memory encoding. *Brain*, 124 (9), 1841-54.
- Gross, D. W. (2011). Diffusion tensor imaging in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 52 (4), 32-34.
- Hassabis, D., Kumaran, D., & Maguire, E. A. (2007). Using imagination to understand the neural basis of episodic memory. *Neural Networks*, 27 (52), 1172-1190.

- Hauser, W. A., Annegers, J. F., & Rocca, W. A. (1996). Descriptive epidemiology of epilepsy: Contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clinic Proceedings*, 71 (6). 576-586.
- Helmstader, C. (2002). Effects of chronic epilepsy on declarative memory systems. In Sutula, T., & Pitkänen, A. (eds.). *Progress in Brain Research* (439-453), Vol.135. Elsevier Science B. V.
- Helmsteadter, C., Aldenkamp, A. P., Baker, G. A., Mazarati, A., Ryvlin, P., & Sankar, R. (2014). Disentangling the relationship between epilepsy and its behavioural comorbidities-The need for prospective studies in new-onset epilepsies. *Epilepsy and Behaviour*, 31, 43-47.
- Helmsteadter, C., & Elger, C. E. (2009). Chronic temporal lobe epilepsy: a neurodevelopmental or progressively dementing disease? *Brain*, 132, 2822-2830.
- Helmsteadter, C., Kurthen, M., Lux, S., Reuber, B., & Elger, C. E. (2004). Chronic epilepsy and cognition: A longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, 54, 425-432.
- Helmstaedter, C., Wietzke, J., & Lutz, M. T. (2009). Unique and shared validity of the “Wechsler logical memory test”, the “California verbal learning test” and the “verbal learning and memory test” in patients with epilepsy. *Epilepsy Research*, 87, 203-212.
- Helmsteadter, C., & Witt, J. A. (2012). Clinical neuropsychology in epilepsy: theoretical and practical issues. In Stefan, H., & Theodore, W. H. (eds.). *Handbook of Clinical Neurology*, Vol.107 (3rd series), *Epilepsy, part 1* (437-459). Elsevier B.V.
- Hermann, B. P., Jones, J., Sheth, R., Koehn, M., Becker, T., Fine, J., Allen., & Seidenberg, M. (2008). Growing up with epilepsy: A two-year investigation of cognitive development in children with new onset epilepsy. *Epilepsia*, 49 (11), 1847-1858.
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Bell, B., Rutecki, P., Sheth, R. D., Wendt, G., O`Leary, D., & Magnotta, V. (2003). Extratemporal quantitative MR volumetrics and neuropsychological status in temporal lobe epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9, 353-362.

- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Dow, C., Jones, J., Rutecki, P., Bhattacharya, A., & Bell, B. (2006). Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, 60, 80-87.
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Lee, E. J., Chan, F., & Rutecki, P. (2007). Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13, 12-20.
- Holmes, M. D., Dodrill, C. B., Wilkus, R. J., Ojemann, L. M., & Ojemann, G. A. (1998). Is partial epilepsy progressive? Ten-year follow-up of EEG and neuropsychological changes in adults with partial seizures. *Epilepsia*, 39 (11), 1189-1193.
- Hoppe, C., Elger, C., & Helmstaedter, C. (2009). Long-term memory impairments in patients with focal epilepsy. *Epilepsia*, 48(9), 26-29.
- Jefferys, J. G. R., Jiruska, P., de Curtis, M., & Avoli, M. (2012). Limbic network synchronization and temporal lobe epilepsy. In Noebels, J. L., Avoli, M., Rogawski, M. A., Olsen, R. W., Delgado-Escueta, A. (eds.). *Jasper's basic mechanisms of the epilepsies*. Oxford University Press Inc, New York (s.176-189).
- Jokeit, H., Luerding, R., & Ebner, A. (2000). Cognitive impairments in temporal-lobe epilepsy. *The Lancet*, 355, 1018-1019.
- Keller, S. S., & Roberts, N. (2008). Voxel-based morphometry of temporal lobe epilepsy: An introduction and review of the literature. *Epilepsia*, 49 (5), 741-757.
- Kim, S. Y., Lee, H. W., Jung, D. K., Suh, C. K., & Park, S. P. (2006). Cognitive effects of low-dose topiramate compared with oxcarbazepine in epilepsy patients. *Journal of Clinical Neurology*, 2, 126-133.
- Kramer, U., Kipervasser, S., Neufeld, M. Y., Fried, I., Nagar, S., & Andelman, F. (2006). Is there any correlation between severity of epilepsy and cognitive abilities in patients with temporal lobe epilepsy? *European Journal of Neurology*, 13, 130-134.
- Lah, S., & Miller, L. (2008). Effects of temporal lobe lesions on retrograde memory: a critical review. *Neuropsychological Review*, 18 (1), 24-52.

- Lakens, D. (2013). Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for *t*-tests and ANOVAs. *Frontiers in Psychology*, 4, 1-11.
- Lewis, D. V. (2005). Losing neurons: selective vulnerability and mesial temporal lobe sclerosis. *Epilepsia*, 46 (7), 39-44.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment* (5th ed.). Oxford: University Press.
- Lenck-Sentini, P. P. J., & Holmes, G. L. (2012). Memory and epilepsy in nonhuman animals. In Zeman, A., Kapur, N., & Jones-Gotman, M. (eds.). *Epilepsy & Memory*. Oxford Scholarship Online.
- Liik, M., Vahter, L., Gross-Paju, K., & Haldre, S. (2013). Cognitive profile and depressive symptoms in patients with epilepsy. *Medicina (Kaunas)*, 49 (6), 254-261.
- Liu, M., Concha, L., Lebel, C., Beaulieu, C., Gross, S. W. (2012). Mesial temporal sclerosis is linked with more widespread white matter changes in temporal lobe epilepsy. *NeuroImage: Clinical*, 1, 99-105.
- Luchetti, M., & Sutin, A. R. (2015). Measuring the phenomenology of autobiographical memory. A short form of the Memory Experiences Questionnaire. *Memory*. 1-11.
- Majdan, A., Sziklas, V., & Jones-Gotman, M. (1996). Performance of healthy subjects and patients with resection from the anterior temporal lobe on matched tests of verbal and visuo-perceptual learning. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 18 (3). 416-430.
- Mathern, G. W., Babb, T. M., Leite, J. P., Pretorius, J. K., Yeoman, K. M., & Kuhlman, P. A. (1996). The pathogenic and progressive features of chronic human hippocampal epilepsy. *Epilepsy Research*, 26, 151-161.
- McAndrews, M. P., & Cohn, M. (2012). Neuropsychology in temporal lobe epilepsy: Influences from cognitive neuroscience and functional neuroimaging. *Epilepsy Research and Treatment*, volume 2012, 1-13.

- McAndrews, M. P. (2012). Remote memory and temporal lobe epilepsy. In Zeman, A., Kapur, N., & Jones-Gotman, M. (eds.). *Epilepsy & Memory*. Oxford Scholarship Online.
- McDonalds, C. R., Taylor, J., Hamberger, M., Helmsteadter, C., Hermann, B. P., & Schefft, B. (2011). Future directions in the neuropsychology of epilepsy. *Epilepsy and Behaviour*, 22, 69-76.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive psychology*, 41(1), 49-100.
- Moscovitch, M., Nadel, L., Winocur, G., Gilboa, A., & Rosenbaum, R. S. (2006). The cognitive neuroscience of remote episodic, semantic and spatial memory. *Current opinion in Neurobiology*, 16, 179-190.
- Mula, M., & Trimble, M. R. (2009). Antiepileptic drug-induced cognitive adverse effects. Potential mechanisms and contributing factors. *CNS Drugs*, 23 (2), 121-137.
- Nadel, L., & Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, 7, 217-227.
- Nakagawa, S. (2004). A farewell to Bonferroni: the problems of low statistical power and publication bias. *Behavioral Ecology*, 15(6), 1044-1045.
- Nakken, K.O (2010). *Epilepsi* (2 utg.). Cappelen Damm, Oslo.
- Nakken, K. O., Heuser, K., Alfstad, A., & Taubøll, E. (2014). Hvordan virker antiepileptika? *Tidsskrift for den Norske Legeforening*, 134 (1). 42-46.
- Neill, J. (2008). Why use effect sizes instead of significance testing in program evaluation. [Wilderdom.com/research/effectsizes.html](http://Wilderdom.com/research/effectsizes.html).
- Noulhiane, M., Piolino, P., Hasboun, D., Clemenceau, S., Baulac, M., & Samson, S., (2007). Autobiographical memory after temporal lobe resection: neuropsychological and MRI volumetric findings. *Brain*, 130, 3184-3199.



- Ortinski, P., & Meador, K. J. (2004). Cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy and Behaviour*, 5, 60-65.
- Opitz, B. (2014). Memory function and the hippocampus. In Szabo, K., & Hennerici, M. G. (eds.), *The hippocampus in clinical neuroscience* (51-59). Basel, Karger: Frontiers of Neurology & Neuroscience. 34.
- Patterson, K. P., Baram, T. Z., & Shinnar, S. (2014). Origins of temporal lobe epilepsy: Febrile seizures and febrile status epilepticus. *Neurotherapeutics*, 11, 242-250.
- Peng, B., Wu, L., Zhang, L., & Chen, Y. (2014). The relationship between hippocampal volumes and nonverbal memory in patients with medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 108, 1839-1844.
- Pitkänen, A., & Sutula, T. P. (2002). Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *Lancet Neurology*, 1, 173-181.
- Piolino, P., Desgranges, B., & Eustache, F. (2009). Episodic autobiographical memories over the course of time: Cognitive, neuropsychological and neuroimaging findings. *Neuropsychologia*, 47, 2314-2329.
- Pohlmann-Eden, B., Legg, K., & Crocker, C. E. (2012). Definition of new-onset epilepsy versus newly diagnosed epilepsy: Role of time domain. *Epilepsia*, 53 (7), 1275-1279.
- Poppenk, J., & Moscovitch, M. (2011). A hippocampal marker of recollection memory ability among healthy young adults: Contributions of posterior and anterior segments. *Neuron*, 72, 931-937.
- Prevey, M. L., Delaney, R. C., Cramer, J. A., Mattson, R. H., & VA Epilepsy Cooperative Study 264 Group. (1998). Complex partial and secondarily generalized seizure patients: cognitive functioning prior to treatment with antiepileptic medication. *Epilepsy Research*, 30, 1-9.
- Pulliainen, V., Kuikka, P., & Jokelainen, M. (2000). Motor and cognitive functions in newly diagnosed adult seizure patients before antiepileptic medication. *Acta Neurologica Scandinavica*, 101, 73-78.

- Rai, V. K., Shukla, G., Afsar, M., Poornima, S., Pandey, R. M., Rai, N., Goyal, V., Srivastava, A., Vibha, D., & Behari, M. (2015). Memory, executive function and language function are similarly impaired in both temporal and extratemporal refractory epilepsy – A prospective study. *Epilepsy Research*, 109, 72-80.
- Rausch, R., & Babb, T. L. (1993). Hippocampal neuron loss and memory scores before and after temporal lobe surgery for epilepsy. *Arch Neurol*, 50, 812-817.
- Richardson, M. (2012). Structural imaging and neuropathological correlates of memory in epilepsy. In Zeman, A., Kapur, N., & Jones-Gotman, M. (eds.). *Epilepsy & Memory*. Oxford Scholarship Online.
- Saling, M. M. (2009). Verbal memory in mesial temporal lobe epilepsy: Beyond material specificity. *Brain*, 132, 570-582.
- Salmenpää, T., Kälviäinen, R., Partanen, K., & Pitkänen, A. (1998). Hippocampal damage caused by seizures in temporal lobe epilepsy. *The Lancet*, 351, 35
- Schmidt, M. (1996). *Rey auditory verbal learning test: a handbook*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 20, 11-21.
- Selassie, A. S., Wilson, D. A., Martz, G. U., Smith, G. G., Wagner, J. L., & Wannamaker, B. B. (2014). Epilepsy beyond seizure: A population-based study of comorbidities. *Epilepsy Research*, 108, 305-315.
- Shukla, G., & Prasad, A. N. (2012). Natural history of temporal lobe epilepsy: Antecedents and progression. *Epilepsy Research and Treatment*, volume 2012, 1-8.
- Sloviter, R.S. (2005). The neurobiology of temporal lobe epilepsy: too much information, not enough knowledge. *C.R. Biologies*, 328, 143-153.
- Stretton, J. & Thompson, P. J. (2012). Frontal lobe function in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 98, 1-13.

- St-Laurent, M., Moscovitch, M., Jadd, R., & McAndrews, M. P. (2014). The perceptual richness of complex memories is compromised by medial temporal lobe damage. *Hippocampus*, 24, 560-576.
- Squire, L. R., & Alvarez, P. (1995). Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Current opinion in Neurobiology*, 5 (2), 169-177.
- Takano, H. & Coulter, D. A. (2012). Imaging of hippocampal circuits in epilepsy. In Noebels, J. L., Avoli, M., Rogawski, M. A., Olsen, R. W., Delgado-Escueta, A. (eds.). *Jasper's basic mechanisms of the epilepsies*. Oxford University Press Inc, New York (s.190-201).
- Takaya, S., Hanakawa, T., Hashikawa, K., Ikeda, A., Sawamoto, N., Nagamine, K., Ishizu, K., & Fukuyama, H. (2006). Prefrontal hypofunction in patients with intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 67, 1674-1676.
- Taylor, J., & Baker, G. A. (2010). Newly diagnosed epilepsy: Cognitive outcome at 5 years. *Epilepsy and Behaviour*, 18, 397-403.
- Taylor, J., & Baker, G. A. (2012). Anticonvulsants and memory. In Zeman, A., Kapur, N., & Jones-Gotman, M. (eds.). *Epilepsy & Memory*. Oxford Scholarship Online.
- Taylor, J., Kolamunnage-Dona, R., Marson, A. G., Smith, P. E., Aldenkamp, A. P., & Baker, G. A. (2010). Patients with epilepsy: Cognitively compromised before the start of antiepileptic drug treatment? *Epilepsia*, 51 (1), 48-56.
- Téllez-Zenteno, J. F., & Hernández-Ronquillo, L. (2012). A review of the epidemiology of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research and Treatment*, 2012, 1-5.
- Thom, M., Zhou, J., Martinian, L., & Sisodyia, S. (2005). Quantitative post-mortem study of the hippocampus in chronic epilepsy: seizures do not inevitably cause neuronal loss. *Brain*, 128 (6), 1344-1357.
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: From mind to brain. *Annual Review in Psychology*, 53, 1-25.

- Viskontas, I. V., McAndrews, M. P., & Moscovitch, M. (2000). Remote episodic memory deficits in patients with unilateral temporal lobe epilepsy and excisions. *Journal of Neuroscience*, 20 (15), 5853-5857.
- Voltzenlogen, V., Despres, O., Vignal, J. P., Kerhli, P., & Manning, L. (2007). One-year postoperative autobiographical memory following unilateral temporal lobectomy for control of intractable epilepsy. *Epilepsia*, 48 (3), 605-608.
- Voltzenlogel, V., Després, O., Vignal, J. P., Steinhoff, B. J., Kehrli, P., & Manning, L. (2006). Remote memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 47 (8), 1329-1336.
- Wechsler, D. (1999). Wechsler abbreviated scale of intelligence. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Witt, J. A., & Helmsteadter, C. (2012). Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. *Journal of Neurology*, 259, 1727-1731.
- Witt, J. A., & Helmstaedter, C. (2015). Cognition in the early stages of adult epilepsy. *Seizure*, 26, 65-68.
- Witt, J. A., Werhan, K. J., Krämer, G., Ruckes, C., Trinka, E., & Helmstaedter, C. (2014). Cognitive-Behavioural screening in elderly patients with new-onset epilepsy before treatment. *Acta Neurologica Scandinavica*, 130, 172-177
- Zeman, A., & Kapur, N., & Jones-Gotman, M. (2012). *Epilepsy and Memory*. Oxford Scholarship Online.
- Zhao, F., Kang, H., You, L., Rastogi, P., Venkatesh, D., & Chandra, M. (2014). Neuropsychological deficits in temporal lobe epilepsy: A comprehensive review. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 17 (4), 375-382.
- Østby, Y., Walhovd, K. B., Tamnes, C. K., Grydeland, H., Westlye, L. T., & Fjell, A. M. (2012). Mental time travel and default network functional connectivity in the developing brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109 (42), 16800-16804

\